

Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich

Direktor: Prof. Dr. med. vet. Jörg A. Auer

Musculoskeletal-Research-Unit (MSRU)

Leitung: PD Dr. med. vet. Brigitte von Rechenberg

**In vivo Studie an Schafen zum Vergleich von
Dentalimplantaten im Hinblick auf Oberfläche und
Osseointegration**

INAUGURAL-DISSERTATION

zur Erlangung der Doktorwürde

der Vetsuisse-Fakultät

Universität Zürich

vorgelegt von

Katrin Voelter

Tierärztin

aus Titisee-Neustadt (Deutschland)

Genehmigt auf Antrag von

PD Dr. med.vet. Brigitte von Rechenberg, Referentin

PD Dr. Stephen Ferguson, Koreferent

Zürich 2007

1 Inhaltsverzeichnis

1	Inhaltsverzeichnis	3
2	Zusammenfassung	6
3	Summary	8
4	Literaturübersicht	10
4.1	Tiermodell	11
4.2	Implantattypen	12
4.2.1	Titan	13
4.2.2	Elektrochemisch veränderte Oberflächen	14
4.2.2.1	Ätzen	14
4.2.2.2	Anodische Oxidation	15
4.2.3	Bioaktive Coatings	16
4.2.3.1	Calciumphosphat (CaP)	16
4.2.3.2	Bisphosphonat	17
4.2.3.3	Kollagen	18
4.2.3.4	Statin	19
4.2.4	Zirkoniumoxid	19
4.2.5	Ziel der Studie	20
5	Material und Methoden	22
5.1	Aufbau des Versuchs	22
5.2	Vorbereitung	23
5.3	Operation	24
5.4	Fluoreszenzmarkierung	28
5.5	Gewinnung und Aufbereitung der Proben	29
5.6	Auswertung	33

5.6.1	Makroskopische semiquantitative Beurteilung der Knochenfasermenge am Implantat (Abb. 9, 10).	33
5.6.2	Removal Torque Test	34
5.6.3	Histologie	34
5.6.4	Statistik	36
6	Ergebnisse	37
6.1	Operation und postoperative Phase	37
6.2	Makroskopische und radiologische Auswertung	37
6.3	Mikroradiographie	38
6.4	Auswertung der Knochenfasermenge am Implantat (Abb. 9, 10, Tab 1)	38
6.5	Auswertung des Removal Torque Versuches (Abb. 19, Tab.2)	38
6.6	Histologische Auswertung	39
6.6.1	Mikroskopisch (Abb. 11 - 14)	39
6.6.2	Fluoreszenzschnitte (Abb. 15, 16)	41
6.6.3	Statistische Auswertung der semiquantitativen Knochen-Implantat-Kontaktlinien-Bestimmung (Abb. 17, 20, 21, Tab.3)	41
6.6.4	Statistische Auswertung der semiquantitativ bestimmten Verhältnisses alter vs. neuer Knochen	43
6.6.4.1	Gewinde (Abb. 22-25)	43
6.6.4.2	Cortex (Abb. 26, 27)	44
7	Diskussion	46
7.1	Schlussfolgerung	50
8	Literaturverzeichnis	52
9	Anhang	58

2 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden chemisch und pharmakologisch veränderte Titanimplantate, sowie ein neu entwickeltes Zirkoniumoxidimplantat gegenüber einem Titan-Standardimplantat auf ihre Osseointegration zum Zeitpunkt von 2,4 und 8 Wochen getestet.

Die chemischen Veränderungen bestanden in plasmaanodisierten, plasamageätzten, sowie mit BONIT beschichteten Oberflächen.

Pharmakologische Beschichtungen enthielten Kollagen und Chondroitinsulfat, Bisphosphonat und Statine.

Als Versuchsmodell wurde ein Beckenmodell im Schaf gewählt. Je zehn Implantate wurden an zwei verschiedenen Lokalisationsorten in den Beckenknochen implantiert. Eine Gruppe wurde auf der Crista iliaca implantiert, wodurch die Einheitsituation in schwächerem Knochen simuliert werden sollte, die andere beidseits lateral der Spina iliaca. Nach 2, 4 und 8 Wochen wurden die Proben entnommen und makroskopisch, radiologisch sowie biomechanisch und histomorphometrisch beurteilt. In der semiquantitativen histologischen Auswertung wurde die Knochen-Implantat-Kontaktlinie (BIC) am Gewindegang und an der Implantatspitze, sowie das Verhältnis von altem zu neuem Knochen bestimmt.

Bei der BIC Bestimmung traten nur in der 4 Wochen Gruppe signifikante Unterschiede zwischen den auf der Crista iliaca implantierten Implantaten auf.

Es war jedoch tendenziell zu erkennen, dass die pharmakologisch veränderten Implantate und das Standardimplantat gegenüber den

chemisch veränderten Implantaten eine bessere Osseointegration aufwiesen.

Auch bei der Bestimmung des Ausdrehmomentes waren die Werte der pharmakologisch veränderten Implantate und der Standardimplantate am höchsten.

Weitere Studien mit den erfolgreichsten Implantattypen sollen in Zukunft durchgeführt werden. Ein *in vitro* Test soll durchgeführt werden, um die Konzentration der pharmakologischen Coatings zu optimieren. Ausserdem ist ein *in vivo* Test im Kiefer von Minipigs geplant.

3 Summary

In the present study dental implants made of titanium or zirkoniumoxide with different surface treatment were tested, comparing the osseointegration after 2, 4 and 8 weeks of implantation. 5 animals were tested at each time, making a total of 15 sheep.

The chemically modified implants were plasma-anodised, plasma-etched and one had a BONIT coating.

Pharmacologically modified implants had been coated with collagen/chondroitinsulfate, statine or bisphosphonate.

Sandblasted and etched titanium grade 4 implants were used as standard controls.

As animal model served the pelvic bones of Swiss Alpine Sheep, where implants were left in situ for 2, 4 or 8 weeks. The implants were inserted at two different locations in the pelvis of sheep: the location at the iliac crest was supposed to mimic the situation in weaker bone, while the other implants were inserted along and parallel to the iliac spine.

After 2, 4 and 8 weeks the animals were sacrificed, followed by macroscopical, radiographical and histomorphometrical examinations.

The bone-implant-contact-line was histologically defined, as well as the rate of old compared to new bone. A removal torque test was performed.

All dental implants were well integrated at the time of sacrifice.

Significant differences could only be seen in the 4 weeks group, with implants positioned in the iliac crest.

However, there was a clear tendency for the pharmacologically coated implants to show on average better results for both, histological and biomechanical evaluation compared to the other systems.

Further investigations have to be made in the future. An *in vitro* test has to be made to figure out, how the concentration of the pharmacological coatings can be improved. An *in vivo* test is planned, where the implants ought to be implanted in the jaw of minipigs.

4 Literaturübersicht

Seit Jahrzehnten wird Titan als Standardmaterial in der Implantologie eingesetzt. Inzwischen geht der Trend vor allem in der dentalen Implantologie in die Richtung, dass die Einheilphase des Implantates verkürzt werden soll, indem eine möglichst gute mechanische Verankerung und Osseointegration innerhalb kurzer Zeit post OP erlangt werden soll. Dies wird vor allem über Modifizierungen der Titanoberfläche angestrebt. Neben verschiedenen Verfahren zur Herstellung von Rauigkeiten werden die Implantate mit unterschiedlichen Oberflächenbeschichtungen versehen, um die Implantate so gezielt den Anforderungen und Gegebenheiten des periimplantären Gewebes anzupassen^{1,2}. Wichtig bei der Herstellung von rauen Oberflächen ist die richtige Kombination von Makro- und Mikrorauigkeit. Als Makrorauigkeit werden Porengrößen in einem Bereich von 100 µm und mehr bezeichnet, Mikrorauigkeiten bewegen sich im einstelligen µm-Bereich³. Optimal erscheint eine Makrorauigkeit im Bereich von 100 µm in Kombination mit einer Mikrorauigkeit von 1 bis 1.5 µm zu sein. Die grösseren Poren von ca. 100 µm fördern das Einwachsen von Knochen in die Poren, was zu einer erhöhten mechanischen Verankerung führt. Die Mikrorauigkeit hingegen scheint es den Zellen zu ermöglichen, die Morphologie des Materials als Orientierungs- und Migrationshilfe zu benutzen. Ausserdem scheint sie einen Einfluss auf die Zelldifferenzierung zu haben. Dies führt letztendlich zu einer gesteigerten Matrixablagerung und Mineralisation³.

Patienten, denen Dentalimplantate eingesetzt werden, sind oft in fortgeschrittenem Alter. Die Knochendichte nimmt ab dem 30. bis 40. Lebensjahr kontinuierlich ab und der Knochen wird dadurch schwächer. Metabolische Störungen können zu Problemen in der Einheilphase der Implantate führen. So neigen Frauen nach der Menopause zu Osteoporose, was einen zu berücksichtigenden Faktor in der Implantologie darstellt⁴.

Die vorliegende Studie war darauf ausgelegt, verschiedene pharmazeutische und chemische Oberflächenveränderungen eines Standard-Implantat-Systemes anhand eines Screenings zu testen. Die Osseointegration und Biokompatibilität wurden mit der des Standardimplantates verglichen.

4.1 Tiermodell

Über die Frage, welche Tierart in der Forschung am Knochen zu bevorzugen ist, gibt es zahlreiche Diskussionen und Studien^{5,6}. Das Schaf erfüllt als phylogenetisch hochstehende Spezies eine grundlegende Voraussetzung zur Forschung für die Humanmedizin. Ausserdem entspricht die Knochenheilung des Schafes in vielen Punkten der des Menschen⁵. So werden beispielsweise sowohl beim Menschen als auch beim Schaf für die Bildung eines Haverschen Kanals ca. 4 Wochen benötigt.

Als Versuchstiere wurden adulte Tiere gewählt, da juvenile Tiere ein beschleunigtes und damit günstigeres Knochenheilungsverhalten zeigen. Ausserdem werden Dentalimplantate nur am adulten Menschen angewendet.

Als Implantationsort wurde der Beckenknochen des Schafes gewählt. Vorteile hierin sind im ähnlichen Aufbau des Beckenknochens im Vergleich zu dem des Kieferknochens zu sehen. Die Lokalisation verhindert ausserdem eine in der Maulhöhle kaum vermeidbare Verschmutzung des Gewebes durch Futterpartikel oder schlimmer eine Kontamination, bzw. Infektion, verursacht durch im Mund ubiquitär vorhandene Bakterien. Am Becken können die Implantattypen an ähnlich aufgebautem Knochen verglichen werden, ohne auf Entzündungsreaktionen oder Kontamination mit Bakterien Rücksicht nehmen zu müssen. Im Gegenzug kann von auftretenden Entzündungsreaktionen direkt auf eine geringe Biokompatibilität des Implantates geschlossen werden.

Im Beckenknochen wurden zwei verschiedene Lokalisationen gewählt, um die unterschiedlichen Gegebenheiten im menschlichen Körper zu imitieren. So wurden Implantate in die Darmbeinsäule gesetzt, was der Lokalisation in gesundem Knochen entspricht. Die Positionierung in der Crista iliaca sollte die Implantation in schwachem Knochen simulieren, da das Knochenvolumen im Vergleich zum Totalvolumen in diesem Bereich geringer ist. (Langhoff *et al.*, Publikation in Vorbereitung).

4.2 *Implantattypen*

Alle verwendeten Implantate hatten die gleichen Abmessungen, die gleiche Geometrie und das gleiche Design.

Das Standardimplantat bestand aus gestrahltem und geätztem Titan Grad 4.

Die anderen Oberflächen waren zum Teil chemisch verändert, nachdem sie vorher gestrahlt und teilweise geätzt wurden. Getestet wurden eine mittels Plasmaätzen nanostrukturierte, eine plasmaanodisierte und eine mit Kalziumphosphat (BONIT) beschichtete Oberfläche.

Des Weiteren wurden Implantate, die mit Bisphosphonat, Kollagen I und Chondroitinsulfat oder Statin beschichtet waren, geprüft.

Das einzige nicht-Titan-Implantat bestand aus gestrahltem und geätztem Zirkoniumoxid.

4.2.1 Titan

Aufgrund der mechanischen Stärke und der guten Biokompatibilität werden Titan und Titanlegierungen (v.a. Ti6Al4V) in der Implantologie seit Jahrzehnten standardmässig verwendet⁷.

Diese Materialien bilden bei Kontakt mit Sauerstoff eine Oxidschicht, die zwischen 3 und 5 nm dick sein kann. Die Oberfläche bestimmt die biologischen Eigenschaften von Titan. Hierzu zählen die mechanische Stärke, chemische Stabilität und gute Biokompatibilität.

Aufgrund der Hydrophilität von strukturiertem, reinem, nicht kontaminiertem Titanoxid kommt es zu einer raschen Benetzung der Oberfläche mit Blut. Nachfolgend kommt es zu einer Anheftung von Calcium- und Phosphationen, sowie zur Adsorption von Protein, Lipiden u.a.. Entlang der entstehenden Fibrinbündel findet eine Osteoblastenmigration statt. Dies geschieht vor allem bei Implantaten mit rauer Oberfläche^{3,8-10}.

Die heutige Forschung an neuen Oberflächen ist vor allem darauf ausgerichtet, die Knochenbildung im frühen Stadium zu stimulieren und

zu beschleunigen, besonders in Bereichen, in denen schwacher Knochen vorherrscht.

4.2.2 *Elektrochemisch veränderte Oberflächen*

4.2.2.1 Ätzen

Nachdem früher häufig plasmagesprayte Oberflächen verwendet wurden, werden inzwischen auch andere Verfahren angewendet und kombiniert, da man festgestellt hat, dass durch eine Aufrauhung der Oberfläche die Osseointegration deutlich verbessert wird. Neben der Rauigkeit spielt auch das Muster, die Grösse und die Verteilung der Erhöhungen und Vertiefungen eine grosse Rolle. Durch Oberflächenveränderung der Titanimplantate mithilfe von Säureätzen kam es in Versuchen von Klokkeveld *et al.* im Femur von neuseeländischen, weissen Hasen zu einer deutlichen Steigerung der Ausdrehmomente¹¹. Dies lässt vermuten, dass die Osseointegration signifikant gesteigert werden kann^{11,12}. Neuerdings wird auch versucht, statt mit Säure mit verschiedenen Plasmamethoden zu ätzen¹³, um eine feinere Mikrostrukturierung zu erreichen, als dies mit dem Säureätzen möglich ist.

Wünschenswert ist die Kombination aus Mikroporosität und Makrorauigkeit ähnlich der des Knochens, die hierdurch erreicht werden soll¹⁴. Die Rauigkeit ist in das Metall integriert und nicht auf das Implantat aufgebracht, was zu einer erhöhten Stabilität führt. Die Oberfläche wird vergrössert, was beispielsweise die Möglichkeit mit sich bringt, mehr Moleküle eines bestimmten Coatings anzubringen¹⁴.

4.2.2.2 Anodische Oxidation

Da die Oxidschicht des Titans die Biokompatibilität zu einem grossen Teil bewirkt, wird versucht, diese zu verdicken. Ein solches Verfahren ist die plasmachemische Oxidation, welche neben der Verdickung der Oxidschicht zu einer porösen Struktur führt. Der Vorteil dieses Verfahrens ist neben der Erzeugung einer porösen Oberfläche, dass die entstandene Oberfläche aus Transformationsprodukten des Implantatgrundmaterials und Elektrolyten besteht. So ist es möglich, die Oberfläche gezielt über die Elektrolytzusammensetzung chemisch zu modifizieren. Der Herstellungsprozess ist einfach und ideal für komplizierte Implantatgeometrien^{2,15}. Dabei wird Titan in ausgewählten Elektrolyten meist in Bädern anodisiert, bis eine stabile Oxidschicht gebildet worden ist. Bei weiterer Erhöhung der Anodisationsspannung kommt es zur Funkenentladung. Bei dieser wird die Oxidschicht durchschlagen („dielectric breakdown“) und der dabei auftretende hohe Energieeintrag führt zu lokalen Plasmazuständen und zum lokalen Aufschmelzen der Oberfläche. Aus diesen komplexen plasmachemischen Prozessen resultiert die poröse Oberflächenstruktur. Die Elektrolyteinlagerung wird im medizinischen Bereich verwendet, um vor allem Calcium und Phosphationen in die Oberfläche einzubringen, wodurch eine Erhöhung der Biokompatibilität erreicht werden soll. Das letzten Endes entstandene Material ist sowohl porös als auch fest haftend^{2,15}. In Ausdehnungsversuchen von Titanimplantaten in *in vivo* Tests am Hasen weisen die plasmachemisch oxidierten Implantate bessere Werte auf als die unbehandelten Titanimplantate¹⁵. Ebenso steigt

die Aktivität der alkalischen Phosphatase, was als früher Marker der Zelldifferenzierung angesehen wird¹⁵.

4.2.3 Bioaktive Coatings

Neben der Erzeugung von Mikrorauigkeiten, wird im Bereich der bioaktiven Beschichtungen geforscht, da diese den Knochen-Implantat-Kontakt vor allem in der ersten, frühen Phase nach der Implantation fördern und dadurch initial die mechanische Widerstandskraft erhöhen^{16,17}. Dadurch sind bioaktive Oberflächenbeschichtungen toleranter gegenüber Mikrobewegungen¹⁸. Die Bindung mit dem umliegenden Gewebe geschieht über chemische Reaktionen, welche die Osteogenese induzieren¹⁹.

4.2.3.1 Calciumphosphat (CaP)

Eine Oberflächenbeschichtung, der in der letzten Zeit viel Aufmerksamkeit gewidmet wurde, ist die Calciumphosphatbeschichtung. Im Vergleich dieser bioaktiven Oberflächenbeschichtungen mit sandgestrahlten und geätzten Oberflächen wiesen erstere im Versuch von Wong *et al.* im Knie von Schweinen nach drei Monaten biomechanisch und histologisch bessere Werte auf²⁰.

Zu den Vorteilen des CaP ist zu zählen, dass man die Implantate unter Scher- und Druckkräften einsetzen kann²¹, die neueren Produkte einen Kapillareffekt aufweisen²²⁻²⁴ und es eventuell zu einer Anheftung von Kollagen, einer Förderung der Migration von Osteoblasten,

Thrombozytenaggregation und Freisetzung von Wachstumsfaktoren kommt²⁵.

Als Nachteile der Calciumphosphatbeschichtung wurden vor allem die Gefahr des Abplatzens bzw. Abbröckelns der Beschichtung gesehen^{26,27}, sowie die Tatsache, dass die Ablösung des CaP nicht gesteuert werden kann²⁸⁻³² und keine Angaben vorhanden sind, ob die Osseointegration bei völliger Lösung der Beschichtung erhalten werden kann²⁹. Diese Probleme wurden mit neuen Beschichtungsverfahren, wie beispielsweise elektrochemische Abscheidung (BONIT) von Kalziumphosphat, gelöst, da diese Schichten wesentlich dünner sind und sich mechanisch im Körper nicht mehr vom Implantat lösen. Die Schichten werden, in Abhängigkeit von der chemischen Zusammensetzung, im Körper in Knochen umgebaut. Es stellte sich heraus, dass diese, neuerdings vermehrt verwendeten elektrochemisch hergestellten CaP-Coatings, die früher verwendeten plasmagesprayten aufgrund ihrer guten Löslichkeit und Resorbierbarkeit übertreffen^{28,33}.

Allerdings zeigte sich ein erheblicher Knochenverlust, sobald die Implantate mit dentalen Plaques, bestehend aus eigentlich harmlosen Bakterien der Mundflora, kontaminiert waren³⁴⁻³⁶.

4.2.3.2 Bisphosphonat

Beschichtungen mit Bisphosphonat werden ebenfalls erforscht. Die Pyrophosphat-Analoga wurden bisher zur Medikation der Osteoporose verwendet. Das Bisphosphonat soll einer Knochenresorption vorbeugen und wenn möglich diese verhindern^{37,38}, indem die Osteoklastenaktivität unterdrückt und ihre Anzahl reduziert wird³⁹. Bisphosphonat zeigt

keinen toxischen Effekt auf Osteoblasten und scheint sogar die Osteogenese durch einen anabolischen Effekt auf die Osteoblasten zu fördern⁴⁰, sowie in der Mundhöhle die Adhärenz oraler Bakterien zu verhindern⁴¹. Die Knochenaugmentation wird möglicherweise gefördert^{42,43}.

4.2.3.3 Kollagen

Eine weitere Oberfläche im vorliegenden Versuch war mit Kollagen Typ I und Chondroitinsulfat beschichtet. Vor allem Kollagen Typ I und III wurden bisher in der Implantologie verwendet. Beide sind als Bestandteile der extrazellulären Matrix nicht nur als Leitschiene zur Adhäsion wichtig, sondern regulieren auch aktiv zelluläre Prozesse⁴⁴. Kollagen fördert signifikant den Knochenumbau in den frühen Stadien der Knochenheilung und führt eventuell zu einer gesteigerten Knochenbildung an der Implantatoberfläche^{45,46}. So führt Kollagen Typ I zu einer rascheren Differenzierung der Osteoblasten⁴⁷. Kollagen Typ III scheint besonders in schwächerem Knochen effektiv zu sein⁴⁵. Eine Kollagenbeschichtung an Titanimplantaten scheint ausserdem einer Zellapoptose durch Glyoxal entgegenzuwirken. Glyoxal ist ein Stoff, der bei älteren Menschen akkumuliert und zu verschlechterter Einheilung führen kann⁴⁸.

Kollagen Typ III wird vor allem in der initialen Knochenheilungsphase vermehrt produziert, Kollagen Typ I ersetzt dieses zu einem späteren Zeitpunkt⁴⁹.

4.2.3.4 Statin

Hydroxymethylglutaryl-coenzymA Reduktase Hemmer, bisher vor allem zur Senkung des Cholesterolspiegels eingesetzt, werden neuerdings ebenfalls auf ihre Tauglichkeit in der Implantologie getestet. Die sogenannten Statine stimulieren die Expression des Wachstumsfaktors BMP-2, fördern die Osteoblastendifferenzierung und –aktivität und die Mineralisierung von kultivierten Osteoblasten. Eventuell haben sie einen anabolischen Effekt auf Knochen. Sie scheinen ausserdem in Kombination mit Osteoporose-Therapeutika die alveoläre Knochenarchitektur in der Mandibula zu verbessern^{39,50}. Nach der Implantation von Titanimplantaten scheint es bei einer systemischen Gabe von Simvastatin zu einer Zunahme der Knochen-Implantat-Kontaktes sowie der Knochendichte zu kommen⁵⁰.

4.2.4 Zirkoniumoxid

In letzter Zeit wird neben Titanoberflächen zunehmend auch an metallfreien Implantaten geforscht. Dies hat verschiedene Gründe. Zum einen den ästhetischen Aspekt, da Titanimplantate bei Rückbildung des Zahnfleisches oder Knochens sichtbar werden können⁵¹. Ein anderer Grund ist der Wunsch mancher Patienten, eine metallfreie Versorgung mit Implantaten zu erhalten. Titan führt in einzelnen Fällen zu Immunreaktionen und Ablagerung von Titanpartikeln im umgebenden Gewebe^{52,53}.

Zirkoniumoxid erwies sich bisher als eine mögliche gute Alternative zu Titan. Der Werkstoff weist eine hohe Festigkeit, relativ hohe

Bruchzähigkeit und Biokompatibilität auf. Zirkonoxid scheint nebenbei auch eine Gewebeneubildung zu induzieren.

Es scheint zu einer Knochenverdichtung am Implantat, sowie sogar zu einem Einwachsen vom Knochen in das Implantat zu kommen^{52,53}. Der Knochen-Implantat-Kontakt scheint zum Teil sogar höher, als der bei Titanimplantaten⁵⁴.

Bei Dentalimplantaten ist die Osseointegration von Keramikimplantaten in Langzeitversuchen denen der Titanimplantate sehr ähnlich⁵⁵ und das Bakterienwachstum an Keramikimplantaten ist nicht grösser als das an Titanimplantaten⁵⁶.

Probleme in der Vergangenheit tauchten auf, weil sich aufgrund der Metastabilität Kompressionsstress einstellte, sowie wegen des beschleunigten Alterungsprozesses in wässrigem Milieu. So kam es sowohl zu Brüchen, als auch zur Oberflächendegradation der Implantate⁵⁷.

4.2.5 Ziel der Studie

Das Ziel dieser Studie war, die verschieden modifizierten Implantate aufgrund ihres Verhaltens in Bezug auf Osseointegration und Biokompatibilität an zwei verschiedenen Lokalisationsorten und zu drei verschiedenen Zeitpunkten zu vergleichen, um so zu entscheiden, welche Oberflächen in weiteren Versuchen noch intensiver untersucht werden sollten.

Es wurde davon ausgegangen, dass aufgrund der verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten die Implantate ein unterschiedliches Einheilverhalten an den Tag legen würden. Insbesondere wurde von den

bioaktiv veränderten Implantaten eine frühe Osseointegration aufgrund der oben genannten Eigenschaften wie z.B. Osteoklastensuppression oder Osteoblastenaktivierung und der damit einhergehenden Erhöhung der Knochendichte erwartet. Bei den chemisch veränderten Implantaten wurde eine frühe Verankerung der Implantate im Knochen durch die optimierte Oberflächenstruktur angestrebt.

5 Material und Methoden

5.1 Aufbau des Versuchs

Für die experimentelle Studie wurden 15 Schafe in drei Gruppen à 5 Tiere aufgeteilt. Die Schlachtttermine lagen bei 2, 4 und 8 Wochen post OP. In der Operation wurden jedem Tier in beide Ossa ilii je bis zu 10 Zahnimplantate aus Titan oder Keramik mit verschiedenen Oberflächenbeschaffenheiten (Thommen Medical AG, Waldenburg, Schweiz) implantiert (Abb.1-3). Verwendet wurden für alle Tiere zylindrische, selbstschneidende Titanimplantate SPI®ELEMENT (Thommen Medical AG, Waldenburg, Schweiz) mit einer Länge von 8 mm, einem Durchmesser von 3,5 mm, einer Gewindesteigung von 1.0 mm und Gewindetiefe von 0,35mm (Abb. 3).

Eingesetzt wurden acht verschiedene Implantattypen, von denen fünf chemisch, sowie drei pharmakologisch modifiziert waren. Ein Implantat aus Titan Grad 4 mit sandgestrahlter und säuregeätzter Oberfläche wurde als Referenztyp eingesetzt.

Für alle verwendeten Oberflächen lagen *in vivo* und *in vitro* bereits Daten, respektive entsprechende Literaturverweise und teilweise klinische Ergebnisse vor.

Die Implantate wurden entweder beidseits der Spina iliaca implantiert, um die normalen Gegebenheiten im Kiefer nachzuahmen (Gruppe 1), oder auf der Crista iliaca, um so die Einheitsituation in schwächerem Knochen zu simulieren (Gruppe 2) (Abb.4). Im Bereich der Crista iliaca ist die Kortikalis sehr dünn, zusätzlich befindet sich hier eine knorpelige Wachstumsfuge.

Das mit Statin beschichtete Implantat wurde nur in Gruppe 2 (Position auf der Crista iliaca) verwendet, da Statine besonders im schwachen Knochen die Bildung von Wachstumsfaktoren anregen sollen.

Das Keramikimplantat hingegen wurde nur in Gruppe 1 (Position beidseits der Spina iliaca) eingesetzt, da das System völlig neu entwickelt worden war und weniger Implantate zur Verfügung standen.

Das plasmageätzte System wurde im 2 Wochen Versuch nicht mehr eingesetzt, da es sich im 4 und 8 Wochen Versuch nicht bewährt hatte.

5.2 Vorbereitung

Die Schafe standen bis 14 Tage vor der Operation auf einem Hof, auf dem sie in Herden gehalten wurden. Alle Schafe waren adult und weiblich, zwischen dem 7.7.2000 und dem 1.6.2003 geboren, nicht tragend und zwischen 49 und 87 kg (durchschnittlich 68,3 kg) schwer.

Beim Ankauf der Tiere wurden diese einer Ankaufuntersuchung unterzogen, wobei die Klauen kontrolliert, eine Blutprobe für eine Maedi-Visna-Untersuchung genommen und eine

Trächtigkeitsuntersuchung per Sonographie durchgeführt wurde. Die Blutprobe wurde im Virologischen Institut in Bern auf Maedi-Visna-Antikörper untersucht, positive Tiere wurden vom Ankauf ausgeschlossen. Nichttragende Tiere erhielten eine prophylaktische, zweimalige Injektion mit Dinoprost (Dinolitic®, Pfizer AG, Zürich), um spätere Trächtigkeiten zu vermeiden. Die angekauften Tiere erhielten eine antiparasitäre Behandlung mit Ivermectin (Ivomec®, Merial, Biokema, Crissier-Lausanne) die nachfolgend nach einem definierten Behandlungsschema bei der ganzen Herde durchgeführt

wurde. Sie erhielten ausserdem bestandseigene Ohrmarken. Die Schafe der Herde werden regelmässig mit Pulpyvax®-T s.c. (Essex Tierarznei, Vertrieb BERNA Veterinärprodukte Bern, Schweiz) gegen Tetanus und die Breinierenkrankheit, sowie gegen Moderhinke geimpft und einer regelmässigen Klauenpflege unterzogen. Die Tiere wurden 14 Tage vor der Operation in einen Stall am Tierspital Zürich verbracht, wo sie Zeit hatten, sich einzugewöhnen. Hier wurde nochmals eine Blutprobe chemisch und hämatologisch bestimmt, um Operationsrisiken ausschliessen zu können.

Einige Tage vor der Operation wurden die Schafe gewogen und geschoren und in mit Sägespänen eingestreute Boxen gestellt. 24 Stunden vor der OP wurde den Schafen das Futter entzogen, bei weiterem freiem Zugang zu Wasser.

5.3 *Operation*

Am Operationstag wurden die Schafe vom Anästhesisten noch einmal auskultatorisch untersucht. Wenn keine Auffälligkeiten vorhanden waren, wurde das Schaf mit Xylazin (0,1 mg/kg i.m.; Rompun®; Bayer, Vertrieb Provet AG, Lyssach, Schweiz) und Buprenorphin (0,01 mg/kg i.m.; Temgesic® ; Essex Chemie AG, Luzern Schweiz) sedativ und analgetisch prämediziert und ca. 30 min später in den Operationssaal verbracht, wo ihm nach steriler Vorbereitung ein Venenverweilkatheter (Vygonüle S® 14G; Vygon GmbH; Aachen, Deutschland) gelegt wurde und eine präoperative antibiotische und antiphlogistische Medikation mit Benzylpenicillin (30000I.U./kg; Penicillin Natrium Streuli ad us.vet., G.Streuli & Co. AG, Uznach, Schweiz), Gentamycin (4mg/kg;

Vetagent®; Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) und Carprofen (4 mg/kg, Rimadyl, Pfizer, Vertrieb Dr.Gräub AG, Bern, Schweiz) i.v. verabreicht, sowie 3000 I.U. Tetanusserum (Tetanus-Serum Intervet, Veterinaria AG, Zürich, Schweiz) s.c injiziert wurden.

Zur Einleitung der Narkose wurden Ketamin (2mg/kg; Narketan®, Vetoquinol AG, Belp-Bern, Schweiz) und Diazepam (0,1mg/kg i.v.; Valium®; Roche Pharma AG, Reinach, Schweiz) verwendet, bei Bedarf noch 2-4mg/kg Propofol i.v.. Nach Abliegen des Tieres wurde es mit einem Endotrachealtubus der Grösse 10-12 intubiert und auf den Tisch gelegt, wo die Narkose als Inhalationsnarkose mit 1-1,5% Isofluran (Forene®, Abbot AG, Baar, Schweiz) weitergeführt wurde. Auf dem Operationstisch wurde es in Seitenlage, mit leicht nach distal gekipptem Becken positioniert.

Nach standardmässiger aseptischer Vorbereitung des Operationsfeldes mit Hibiscrub® (SSL Healthcare Schweiz AG, Pratteln, Schweiz), 70% Alkohol und Hibitane® (G.Streuli & Co AG, Uznach, Schweiz) wurde der Hautschnitt mit einem Skalpell von der Mitte der Crista iliaca nach kaudoventral parallel der Längsachse des Ileum gesetzt. Das subkutane Fettgewebe wurde mit Hilfe eines Elektrokauters (Berchtold Elektrotom 80, Vertrieb Hausmann, St. Gallen, Schweiz) durchtrennt und Blutungen gleichzeitig gestillt. Die Faszie wurde ebenfalls durchtrennt und zwischen den Muskelbäuchen des M. tensor fasciae latae und des M. gluteus medius wurde stumpf in die Tiefe präpariert. Danach wurden die Ursprungsfasern beider Muskeln von der Crista iliaca mit dem Skalpell von distal nach dorsal bis etwas über die Mitte des Ileums abgetrennt und die Muskelbäuche mithilfe eines Raspatoriums vom

Darmbein nach dorsal abpräpariert und mit Langenbeck Haken und einem Rippenspreizer nach Finochietto nach kaudoventral retrahiert. Auf dem Kamm der Crista iliaca wurde an drei ca. 0,5 x 0,5 cm grossen Bereichen das Weichteilgewebe, sowie der dem Knochen aufliegende Knorpel mit dem Skalpell entfernt.

Nach Anlegen einer Bohrschablone wurden die Implantatlöcher gesetzt. Während des Bohrvorganges wurde mit steriler isotonischer Kochsalzlösung gekühlt. Zur Bohrung wurde das SPI®VECTOdrill™-System der Firma Thommen Medical verwendet. Dieses bestand aus drei Stufenbohrern, die an der Spitze eine integrierte Führung aufwiesen, welche dem Durchmesser des vorhergehenden Bohrers entsprachen. Die Führung diente der automatischen Achsenführung. Die nacheinander verwendeten Bohrer hatten einen Durchmesser von 2,0 mm, 2,8 mm und 3,5 mm. Eine speziell angefertigte Bohrhülse (Thommen Medical AG) ermöglichte eine standardisierte Tiefe der Bohrlöcher, welche anschliessend mit der VECTOdrill™-Tiefenmesslehre noch einmal überprüft wurde.

Im nächsten Schritt wurden die SPI®ELEMENT Implantate mit den verschiedenen Oberflächenbeschichtungen, sowie das Keramikimplantat gemäss dem Schema eingesetzt (Abb. 1, 4 - 6). Zum Inserieren der Implantate wurden eine Ratsche mit Adapter und ein Führungsschlüssel (THOMMEN Medical AG) verwendet (Abb. 5). Bedingt durch die Tiefe der Operationswunde, welche durch die starke Glutealmuskulatur des Schafes hervorgerufen wurde, mussten beide Ratschen etwas modifiziert, d.h. verlängert werden. Dies wurde durch ein einfaches, zusätzliches Zwischenstück erreicht (Abb. 5). Nach dem Einsetzen der

Implantate wurde mithilfe eines ebenfalls verlängerten Schraubendrehers (THOMMEN Medical AG) die Einheilkappe auf das Implantat geschraubt. Der Sitz der Kappen wurde mit einem verlängerten Drehmomentratschen-Set (THOMMEN Medical AG) überprüft und optimiert. Bei Keramikimplantaten wurde eine Polymer-Einheilkappe aufgesetzt.

Nach dem Setzen der Implantate und photographischer Dokumentation wurde die Muskulatur wieder reponiert und die Sehne mit resorbierbarem Faden (Polyglactin; Vicryl® 2/0; Johnson&Johnson Intl., Brüssel, Belgien) an der unteren Kante mit einer Kreuznaht und ansonsten in einfach fortlaufender Technik am Knochenansatz der Crista iliaca befestigt. Die Faszie und die Subkutis wurden ebenfalls mit einer fortlaufenden Naht mit Vicryl® 2/0 adaptiert, danach wurde die Haut mit Staples (Davis+Geck Appose ULC®; Vertrieb B.Braun Aesculap AG, Tuttlingen, Deutschland) verschlossen. Auf der Haut wurde ebenfalls mit Hilfe von Staples eine sterile Gaze angebracht, die vor Verschmutzungen direkt postoperativ schützen sollte.

Danach wurde das Schaf über ventral gedreht und der Vorgang auf der kontralateralen Seite wiederholt. Die Gesamtzeit der Operation betrug ca. 2 Stunden.

Nach Abschluss der chirurgischen Eingriffe wurde das jeweilige Tier mit einer projektbezogen nummerierten Ohrmarke versehen, nachdem die bestandeseigene Ohrmarke entfernt wurde. Ausserdem erhielt es einen Mikrochip (DATAMARS SA, RF-Identification Technology, Bedano-Lugano, Schweiz) subkutan auf der linken Halsseite zur zweifelsfreien Identifizierung. Die Ohrmarkennummern der Schafe

waren 3011 bis 3015 für den 2 Wochen Versuch, 3001 bis 3005 für den 4 Wochen Versuch und 3006 bis 3010 für den 8 Wochen Versuch.

Zum Erwachen aus der Narkose wurden die Schafe nach Extubation in eine mit Sägespänen eingestreute Box verbracht, in der sie maximal zu dritt mindestens 24 h verblieben. Hier hatten sie freien Zugang zu Wasser und Heu.

Nach 24 h wurden sie in einen anderen, etwas grösseren Stall verbracht, wo sie maximal zu fünf in einer mit Stroh eingestreuten Box aufgestellt wurden mit freiem Zugang zu Heu und Wasser. In dieser Box verblieben sie bis zur Schlachtung nach 2, 4 respektive 8 Wochen.

Während der Zeit zwischen der Operation und der Schlachtung wurden die Tiere zweimal täglich von Fachpersonal auf Wohlbefinden, Schmerz- oder Frakturanzeichen untersucht.

In den ersten vier Tagen post OP erhielten die Schafe eine fortgesetzte Antibiose mit Benzylpenicillin und Gentamycin, sowie eine analgetische und antiphlogistische Behandlung mit Carprofen. Am Tag der Operation erhielten die Tiere zusätzlich eine Schmerztherapie mit Buprenorphin i.m. (0,01 mg/kg) 3x in vierstündigem Abstand.

Die Entfernung der Staples erfolgte nach 10 Tagen.

5.4 *Fluoreszenzmarkierung*

Zur polychromen Fluoreszenzmarkierung erhielten die Schafe der ersten Versuchsgruppe eine Injektion mit Calceingrün s.c. (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz) drei Wochen post OP. Die Schafe der zweiten Gruppe

erhielten zusätzlich nach sieben Wochen eine Injektion mit Xylenolorange s.c. (1ml/kg; Fluka AG, Buchs, Schweiz).

5.5 Gewinnung und Aufbereitung der Proben

Nach 2, 4 bzw. 8 Wochen wurden die Schafe geschlachtet. Hierzu wurden sie nach Setzen eines Bolzenschusses entblutet. Nach sachgerechter Häutung und dem Ausnehmen des Tieres wurde der Beckenknochen frei präpariert. Die Muskulatur wurde weitgehend vom Knochen entfernt, bis die Implantate freilagen. Diese wurden adspektorisch und palpatorisch untersucht und photographiert. Röntgenaufnahmen der Implantate im Knochen wurden daraufhin mit dem Faxitron (Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak, Frankreich) in zwei Ebenen angefertigt. Mit einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) wurden die mit Implantaten versehenen Knochenbereiche in ca. 1,5 x 1,5 cm grosse Würfel zersägt, die je ein Implantat enthielten. Die Benennung der Probe erfolgte anhand der Schafnummer und der Position des Implantates (linke - rechte Hüfte und Positionsnummer 1 bis 10).

Die Proben wurden aufgeteilt in die für die Histologie bestimmten Proben, sowie in die Proben, die innerhalb von 36 Stunden für Ausdehnungsversuche im MEM Forschungszentrum, Institut für Chirurgische Technologien

und Biomechanik, Universität Bern, benötigt wurden.

Letztere wurden in mit steriler Kochsalzlösung befeuchtete Gazetupfer gewickelt und luftdicht in Plastikröhrchen verpackt und gekühlt. Einige dieser Proben wurden am gleichen Tag in das Institute for Biomedical

Engineering (IBT) der ETH & University of Zurich verbracht, wo Micro CT Aufnahmen angefertigt wurden.

Am darauffolgenden Tag wurden alle hierfür bestimmten Proben ins MEM Forschungszentrum, Institut für Chirurgische Technologien und Biomechanik, Universität Bern, verbracht. Hier wurden „*Removal torque testing of the bone – implant interface*“ Versuche durchgeführt, um das zum Ausdrehen des Implantates benötigte Drehmoment zu bestimmen. Es wurden nur Implantate der Gruppe 1 verwendet, da man aufgrund der geringen Probenanzahl der jeweiligen Implantattypen die restlichen Proben für die Histologie benötigte.

Die Knochenproben wurden in „Dental Plaster“ (GC Fujirock® EP; GC Europe, Leuven, Belgium) in aus Pappe angefertigte Formen, ca. 7 x 3 x 2 cm eingebettet. Nach Aushärten des „Dental Plasters“ wurde jeweils das entsprechende Ausdrehinstrument auf den entsprechenden Implantatkopf montiert. Ausser den Keramik-Implantaten, die mit einem Aussen-Sechskant versehen waren, enthielten alle anderen Implantattypen einen Innen-Sechskant. Das Ausdrehinstrument, wurde mit einer am Flasch einer servohydraulischen Testmaschine (MTS Mini Bionix 858; MTS Systems Corporation, Eden Prairie, USA) befestigten Halterung verbunden, welche während dem Aufbringen des Ausdrehmomentes ein freies Verschieben in axialer Richtung gewährt. Dies war wichtig, um das Implantat beim Ausdrehen nicht in seiner Steigung zu hindern.

Danach wurde das ganze Implantat-Knochen-Dental Plaster Konstrukt in axialer Richtung in eine fest montierte Aluminiumform abgesenkt, welche zuvor mit flüssigem Stickstoff abgekühlt wurde, und dort mit

einer bei 60°C flüssigen Legierung (Ostalloy 117; Metallum AG Pratteln, Schweiz) ausgegossen. Durch dieses Verfahren konnte gewährt werden, dass beim anschliessenden Ausdrehversuch ein reines Moment ohne Scherkräfte appliziert werden konnte. Nach Aushärtung des Metalles und einer Probentemperatur von durchschnittlich 27° bis 30° Celsius wurde der Versuch gestartet. Hierbei wurden die Implantate bis zu einem Winkel von 30° gedreht und das Drehmoment in Nmm aufgenommen.

Die Proben wurden daraufhin in Zürich wieder aus den Gipsblöcken entnommen und später zur quantitativen Beurteilung der anheftenden Knochenfasern verwendet. Sie unterlagen demselben Aufbereitungsprozess wie die Histologieproben, allerdings wurde dieser bei einer Alkoholkonzentration von 70% gestoppt und die Proben so gelagert.

Für die Histologie wurden alle Proben nach der Entnahme in 75 ml Gläsern für einen Zeitraum von 7 Tagen in 40% Alkohol aufbewahrt. Innerhalb dieser Zeit wurde der Alkohol mindestens einmal gewechselt, um eventuelle Geweberückstände zu entfernen.

Nach dieser Zeit wurden die Proben in einer aufsteigenden Alkoholreihe (40% bis 100%) dehydriert. Zwischenzeitlich wurden die Proben, die für die Micro CT Aufnahmen bestimmt waren im 70%igen Alkohol in das Institute for Biomedical Engineering verbracht, um danach weiter für die Histologie vorbereitet zu werden. Während der letzten Schritte der Entwässerung wurden die Proben nochmals zugesägt, da später ein Längsschnitt durch das Implantat gesetzt werden sollte. Um dies realisieren zu können, war es nötig, eine Fläche parallel zur

Implantatlängsachse herzustellen. Dies gelang, indem der Probenblock in einen eigens hierfür angefertigten Führschlitten eingespannt wurde. Das Implantat wurde mit dem Schlitten verbunden, indem anstelle der Einheilkappe eine Schraube des Schlittens in das Implantat geschraubt wurde. Die Keramikimplantate wurden mit dem Aussensechskant in den Schlitten geklemmt. Hierdurch lief die Schlittenkante parallel zum Implantat. Mithilfe einer Bandsäge (Stryker® Instruments, Michigan, USA) wurde der Knochen dann in definiertem Abstand vom Implantat parallel zu dessen Längsachse gesägt.

Nach Beenden der Alkoholreihe wurden die Proben für einen und nachfolgend weitere drei Tage unter Vakuum in Xylol gelegt. Hiernach wurde das Gewebe für sieben Tage bei 4°C und ebenfalls unter Vakuum mit Polymethylmethacryatlösung (PMMA) (Leica®HistoDur, Leica Instruments GmbH, Germany) durchtränkt. Am siebten Tag wurden sie in Einbettformen transferiert, welche mit PMMA gefüllt wurden. Die Einbettung erfolgte über zwei Tage in einem ca. 30°C warmen Wasserbad, um die Polymerisation zu starten. Eingebettet wurden die Knochenstücke so, dass die zum Implantat parallele Knochenseite auf dem Boden der Einbettform zu liegen kam.

Die erhaltenen Blöcke wurden mit einer Innenlochsäge (Leica® SP1600, Leica Instruments GmbH, Germany) in Scheiben geschnitten. Hierbei wurde das Implantat parallel zur Längsachse im Bereich des grössten Durchmessers zersägt. Die Schnitte waren für die Mikroradiographie, die histologische und histomorphometrische Auswertung 400 µm dick, für die Fluoreszenzmikroskopie 100 µm dick.

Die dickeren Scheiben wurden nach Anfertigung der Mikroradiographie

(Faxitron X-Ray System, Hewlett&Packard, Kodak X-OMAT MA Film, Kodak, Frankreich) auf einen rechteckigen Objektträger aus opalem Acrylglas geklebt (Perspex GS Acrylglas Opal 1013, Wachendorf AG, Basel, Schweiz, Cementit®, CA 12, Merz + Beuteli AG, Niederwangen, Schweiz) und mithilfe einer Schleifmaschine (Struers®Planopol-V, Merck) auf eine Dicke von 30-40 µm geschliffen.

Die Mikroradiographie der Schnitte ermöglichte eine Beurteilung der Kalzifizierung des neugebildeten Knochens (Abb.7, 8). Dies ist ein Kriterium, das anhand der histologischen Färbung am Dickschnitt nur ungenügend beurteilt werden kann.

Anschliessend wurden die Schnitte mit Toluidinblau gefärbt und lichtmikroskopisch beurteilt.

Die Fluoreszenzschnitte wurden mithilfe eines MMA-basierten Eindeckmediums auf Objektträger aus Glas aufgebracht und während der gesamten histologischen Vorbereitung durch Aluminiumfolie vor der Ausbleichung durch Licht geschützt.

5.6 Auswertung

5.6.1 Makroskopische semiquantitative Beurteilung der Knochenfasermenge am Implantat (Abb. 9, 10).

Aus den Proben, die für die Ausdrehmomentbestimmung benutzt wurden, wurden die Implantate ausgedreht, und die anhaftende Menge an Knochenfasern unter dem Makroskop semiquantitativ anhand eines Scorings bestimmt.

1= Knochenfasern nur in den Schnitten an der Implantatspitze (Abb. 9)

2= Knochenfasern in den Schnitten an der Implantatspitze und im Gewindeteil (Abb. 10)

5.6.2 Removal Torque Test

Im Ausdrehversuch wurden die Daten mithilfe eines Computerprogrammes (MATLAB Version 6.5) gefiltert, mit Excel weiter bearbeitet, das Ausdrehmoment in Nmm bestimmt und auf drei Dezimalstellen gerundet.

5.6.3 Histologie

Um die Dickschnitte weiter auswerten zu können, wurden sie mittels eines Makroskopes mit aufgesetzter Digitalkamera (Leica® M420, Leicamicrosystemx, Glattbrugg, Schweiz) in den Computer eingelesen. Dies geschah pro Schnitt viermal. Zuerst wurde eine Übersichtsaufnahme bei einer Vergrößerung von 0.5 x 8 (Abb. 11 – 14), sowie Vergrößerungen der Gewindegänge von jeder Seite und der Implantatspitze bei einer Vergrößerung von 1 x 10 aufgenommen und im tif-Format gespeichert.

Die Fluoreszenzschnitte wurden unter dem Mikroskop betrachtet und qualitativ beurteilt, wobei sich die Intravital-Färbung mit Calceingrün grün, die mit Xylenolorange orange darstellte (Abb. 15, 16). Calceingrün wurde mit dem Filter I3 betrachtet, Xylenolorange mit N2.1.

Es folgte eine semiquantitative Auswertung der Knochen-Implantat-Kontaktlinie (Bone-Implant-Contactline: BIC) anhand der Dickschnitte. Diese wurde wie folgt vorgenommen: Gewindegänge und

Implantatspitze wurden separat ausgewertet. Sechs Gewindegänge pro Implantat wurden in zwölf Sektoren unterteilt. Es wurden die der Implantatspitze am nächsten gelegenen drei Gänge pro Seite gewählt (Abb. 17). Nach Anlegen einer Schablone wurde die Prozentzahl der BIC in Zehnerschritten abgelesen. Die erhaltenen Prozentzahlen wurden für jedes Implantat gemittelt und dieser Wert wurde weiter für die Statistik verwendet.

Die Implantatspitze wurde mittels eines Scoring Systems bewertet:

Kein BIC: 0

BIC < 50%: 1

BIC ≥ 50%: 2

Des Weiteren wurde das Verhältnis des alten zum neuen Knochen semiquantitativ bewertet (Abb. 18). Hierfür wurden zwei Sektoren um das Implantat festgelegt. Ein innerer Sektor, der vom Implantat bis zum äusseren Ende der Gewindegänge reichte und ein äusserer, der mit dem gleichen Abstand nochmals vom Implantat weg reichte. Im Folgenden wurde ein variables Raster angelegt, das die Kortikalis von der Spongiosa, sowie die Spitze von den Gewindegängen trennte. In fünfzehn Teilsektoren wurde die Auswertung vorgenommen. Der Spitzenbereich wurde nicht mit ausgewertet, da in diesem Bereich zu viele Bohrreste vorhanden waren, an denen sich neuer Knochen, unabhängig vom Implantattyp gebildet hatte. Anschliessend wurden die Teilsektoren zusammengefasst in Cortex und Gewinde, diese jeweils in implantatnah und implantatfern.

Auch hier wurde anhand eines Scoring Systems ausgewertet:

Verhältnis neu : alt

$\leq 25\% = 1$

$\leq 50\% = 2$

$\leq 75\% = 3$

$\leq 100\% = 4$

5.6.4 Statistik

Alle Ergebnisse wurden mithilfe des Programmes SPSS 13.0 für Macintosh X10 ausgewertet. Mittels der deskriptiven Statistik und Box Plots wurden Mittel- bzw. Medianwerte und Standardabweichungen dargestellt. Es wurden ANOVA für gesamt-, sowie post Hoc Test nach Scheffé für individuelle Unterschiede durchgeführt, um signifikante Unterschiede im Verhalten der verschiedenen Implantate festzustellen. Als signifikant wurden p-Werte $< 0,05$ angesehen.

6 Ergebnisse

6.1 Operation und postoperative Phase

Alle Schafe überstanden die Operation und die Narkose gut.

Postoperative, chirurgische Komplikationen wurden nicht beobachtet.

Während der Operation wurde festgestellt, dass sich die Zirkoniumimplantate etwas schwerer eindrehen liessen als die Titanimplantate. Probleme ergaben sich beim Festziehen durch Überdrehen folgender Implantate der Gruppe 2: Schaf 3002 R08 und R09, Schaf 3004 R08, Schaf 3006 L08 und R10, Schaf 3009 L10 und R10, sowie Schaf 3010 L08-L10, R08 und R09. Sie wurden jedoch am Ort belassen.

Die Schlachtung konnte bei allen Tieren zum vorgesehenen Zeitpunkt von 2, 4 und 8 Wochen durchgeführt werden.

6.2 Makroskopische und radiologische Auswertung

Makroskopisch war in der 4 Wochen Gruppe eine Gewebeschicht über den Implantaten erkennbar, während nach 8 Wochen bereits eine deutlich erkennbare Kallusschicht entstanden war. An den Proben waren teilweise geringgradige Veränderungen in der Muskulatur und Fettgewebnekrosen zu sehen. Zum Teil waren in der 2 und 4 Wochen Gruppe periimplantäre Hämatome auffallend, Hinweise auf entzündliche Reaktionen fehlten bei allen Tieren.

Die Röntgenaufnahmen dienten der Beurteilung der Integrität der Implantate, sowie dem Zweck, Rückschlüsse auf lytische Prozesse

ziehen zu können. Aus radiologischer und klinischer Sicht schienen alle Implantate osseointegriert.

6.3 Mikroradiographie

Da die histologischen Schnitte in Kontur und Struktur mit den Bildern der Mikroradiographie übereinstimmten und vor allem der probeninternen, lückenlosen Dokumentation dienten, wurden letztere nicht gesondert ausgewertet (Abb. 7, 8).

6.4 Auswertung der Knochenfasermenge am Implantat (Abb. 9, 10, Tab 1)

Unter dem Makroskop waren deutliche Unterschiede zwischen den einzelnen Implantattypen feststellbar. So war bei nahezu allen Implantaten im Bereich der Schneiden an der Implantatspitze Knochenreste zu erkennen (Abb. 9). Ein Teil der Implantate zeigte Knochenfasern im Bereich der Gewindegänge (Abb. 10). Dabei war die Knochenfasermenge nach sämtlichen Zeitpunkten beim Bisphosphonat-, Kollagen/Chondroitinsulfat- und Standardimplantat am grössten (Tab. 1).

6.5 Auswertung des Removal Torque Versuches (Abb. 19, Tab.2)

Nur Implantate der Gruppe 1 wurden im Ausdrehversuch verwendet, da die Probenanzahl für die Histologie sonst zu gering gewesen wäre. Statistisch signifikante Unterschiede konnten nicht, deutliche Trends hingegen schon nachgewiesen werden. Nach 2 Wochen waren die Unterschiede zwischen den einzelnen Implantattypen gering ($p > 0.05$)

(Tab. 2 a)). Dennoch war erkennbar, dass die plasmaanodisierten ($530,28 \pm 188,22$ Nmm), die Keramik- ($550,11 \pm 112,21$ Nmm) und die BONIT-Implantate ($660,82 \pm 109,78$ Nmm) im unteren, die Kollagen/Chondroitinsulfat- ($683,14 \pm 114,80$ Nmm), Standard- ($733,51 \pm 240,35$ Nmm) und Bisphosphonatimplantate ($873,42 \pm 195,91$ Nmm) im oberen Wertebereich zu finden waren.

In der 4 Wochen Gruppe fielen die plasmageätzten ($918,53 \pm 391,88$ Nmm) und die plasmaanodisierten Implantate ($868,34 \pm 361,21$ Nmm) deutlich zurück. Auch die Keramikimplantate ($867,19 \pm 307,83$ Nmm) lagen im unteren Bereich. BONIT- ($1349,71 \pm 187,79$ Nmm), Standard- ($1360,85 \pm 266,94$ Nmm), Bisphosphonat- ($1349,54 \pm 410,75$ Nmm) und Kollagen/Chondroitinsulfatimplantate ($1257,65 \pm 454,81$ Nmm) zeigten deutlich höhere Ausdrehmomente (Tab. 2 b)).

Noch etwas grösser wurde der bereits nach 4 Wochen zu sehende Unterschied zwischen den Implantaten nach 8 Wochen Implantationszeit. Hier zeigten die plasmageätzten Implantate mit einem Mittelwert von $715,40 \pm 340,80$ Nmm die niedrigsten, die Bisphosphonat- ($1834,81 \pm 301,41$ Nmm) und Standardimplantate ($1883,97 \pm 227,32$) die höchsten Messwerte (Tab. 2 c)).

6.6 *Histologische Auswertung*

6.6.1 *Mikroskopisch (Abb. 11 - 14)*

Alle Proben waren genau im Längsschnitt des Implantates gesägt worden, so dass die Implantate untereinander gut vergleichbar waren.

Nicht alle Implantate waren vollständig von Knochen umgeben. So waren aufgrund der geringen Knochendicke im Bereich der Crista iliaca einige Implantate der Gruppe 2 zum Teil im oberen Gewinde- und Kortikalisbereich auf einer Seite nur von Bindegewebe bedeckt. Hierbei handelte es sich um die Proben 3001_R09 (BONIT), 3009_L10 (Standard), 3009_R09 (Kollagen/Chondroitinsulfat) und 3009_R10 (Kollagen/Chondroitinsulfat). Die Probe 3006_R10 (plasmageätzt) war auf einer Seite überhaupt nicht in Knochen eingebettet, was dazu führte, dass das Implantat aus dem Bohrgang rutschte.

Neu gebildeter Knochen zeigte sich in der Toluidinblau-Färbung dunkler gefärbt als alter Knochen.

Neuer Knochen war bereits nach 2 Wochen im spongiösen Bereich sichtbar, im kortikalen Bereich waren Umbauvorgänge erst nach 8 Wochen augenfällig.

Gut unterscheidbar war die Kortikalis von der Spongiosa. Der kortikale Bereich nahm von Position 1 zu Position 7 (Gruppe 1) an Dicke ab, in den Positionen 8 bis 10 (Gruppe 2) war kaum Kortikalis vorhanden. In Gruppe 2 wurde bei vielen Implantaten im Bereich der Gewindegänge die knorpelige Wachstumsfuge in unterschiedlicher Ausprägung bzw. Länge beobachtet (Abb. 14).

Die Knochen-Implantat-Kontaktlinie war in sämtlichen Zeitintervallen gut zu erkennen, an manchen Stellen hatte sich der Knochen aufgrund der Präparation vom Implantat gelöst, was aber anhand der identischen Kontaktlinienmorphologie gut identifizierbar war.

Im Bereich der Implantatspitze waren nach 2 Wochen noch viele Knochensplitter als Reste des Bohrvorganges vorhanden. Nach 8

Wochen waren die Umbauvorgänge in diesem Bereich so weit fortgeschritten, dass die Splitter durch neugebildeten Knochen ersetzt worden waren.

Unterschiede zwischen den einzelnen Implantattypen konnten noch nicht festgestellt werden.

6.6.2 Fluoreszenzschnitte (Abb. 15, 16)

Bei der Betrachtung der Fluoreszenzschnitte war in der 4 Wochen Gruppe vor allem implantatnah Calceingrün zu sehen. Die Fluoreszenzablagerung wirkte unstrukturiert, war nur innerhalb eines geringen Radius um das Implantat und in der Kortikalis überhaupt nicht zu sehen (Abb. 15).

Nach 8 Wochen war das Calceingrün bereits in Lakunen- und Bälkchenform strukturiert und in weiterem Abstand vom Implantat vorhanden. Das Xylenolorange befand sich am Implantat, in lakunenartigen Hohlräumen, sowie teilweise im kortikalen Bereich (Abb. 16).

Es liessen sich keine eindeutigen Unterschiede zwischen den Implantattypen feststellen, weshalb eine weitergehende quantitative Auswertung nicht in Betracht gezogen wurde.

6.6.3 Statistische Auswertung der semiquantitativen Knochen-Implantat-Kontaktlinien-Bestimmung (Abb. 17, 20, 21, Tab.3)

Ausgewertet wurde nur der Bereich der Gewindegänge, da im Spitzenbereich viele Bohrreste vorhanden waren und teilweise die Implantate nicht genau im Bohrloch lagen, wodurch der Knochen in

diesen Bereichen nicht am Implantat anlag.

In der statistischen Auswertung wurden zuerst grundlegende Überlegungen getroffen. Nach präliminärer Evaluation stellte sich heraus, dass der Faktor Tier und Position des Implantates innerhalb von Gruppe 1 und 2 vernachlässigt werden konnten, da keine signifikanten Unterschiede auftraten.

Als wichtige Faktoren wurden der Implantattyp, sowie die Implantationsdauer gewertet.

Bei der Auswertung der BIC der 2 Wochen Gruppe traten keine signifikanten Unterschiede auf, allerdings wiesen die Keramik- in der Gruppe 1 mit $77,22 \pm 9,70$ % und die Statinimplantate in Gruppe 2 mit $62,92 \pm 10,32$ % im Durchschnitt höhere Mittelwerte auf als der Rest (Tab. 3 a), 3 b)).

In Gruppe 1 zeigten die Keramikimplantate nach 4 Wochen wieder den höchsten Mittelwert ($87,92 \pm 10,83$ %) (Tab. 3 c)). Die 4 Wochen Gruppe wies in Gruppe 2 signifikante Unterschiede auf. So unterschieden sich die Statin- ($70,90 \pm 18,23$ %, $p=0.007$, $p=0.006$), Standard- ($p=0.037$, $p=0.035$), und

Kollagen/Chondroitinsulfatimplantate ($p=0.025$, $p=0.023$) signifikant von den plasmageätzten und plasmaanodisierten ($38,47 \pm 15,75$ %) Implantaten. Erstere zeigten deutlich höhere Mittelwerte (Tab. 3 d)).

In der semiquantitativen Auswertung der 8 Wochen Gruppe waren keine signifikanten Unterschiede zu erkennen, es liessen sich allerdings deutliche Tendenzen feststellen.

Die BONIT ($82,78 \pm 9,23$ %), Standard-, Bisphosphonat-, Kollagen/Chondroitinsulfat- und Keramikimplantate zeigten nach 8

Wochen in Gruppe 1 die höheren Mittelwerte (Tab. 3 e)). In Gruppe 2 zeigten die Bisphosphonatimplantat mit $75,06 \pm 21,85$ % die höchsten Werte (Tab. 3 f)).

Zu allen Zeitpunkten und in allen Gruppen war erkennbar, dass die plasmaanodisierten und plasmageätzten Implantate fast immer die niedrigsten Werte aufwiesen.

Diese Ergebnisse entsprechen den Werten der Removal Torque Tests.

6.6.4 Statistische Auswertung der semiquantitativ bestimmten Verhältnisses alter vs. neuer Knochen

Anhand der ANOVA liess sich feststellen, dass es zwischen den einzelnen Implantattypen in diesem Punkt keine statistisch signifikanten Unterschiede gab.

6.6.4.1 Gewinde (Abb. 22-25)

Im Gewindebereich liess sich sowohl im implantatnahen, wie auch im implantatfernen Bereich im Verlauf der Zeit ein deutlicher Anstieg an neugebildetem Knochen erkennen. Die grösste Menge an neuem Knochen im implantatnahen Bereich wurde innerhalb der ersten 4 Wochen gebildet. Vor allem in Gruppe 2 nahmen nach 8 Wochen die Werte im Vergleich zu denen nach 4 Wochen ab.

Im implantatfernen Gebiet hingegen zeigten sich nach 2 Wochen erst geringe Veränderungen. Nach diesem Zeitpunkt und bis zu 8 Wochen kam es zu deutlicher Knochenneubildung, deren Werte jedoch immer unter denen der implantatnahen Werte lagen.

Die verschiedenen Implantattypen der **Gruppe 1** verhielten sich im implantatnahen Bereich recht ähnlich (Abb.22). Einzig die Kollagen/Chondroitinsulfatimplantate zeigten nach 2 Wochen bereits eine sehr hohe Knochenneubildung gegenüber den anderen Implantaten. Im implantatfernen Bereich zeigten die Kollagen/Chondroitinsulfat- und BONIT-Implantate nach 2 Wochen eine relativ hohe Knochenneubildung (Abb.23). Nach 4 Wochen kam es zu einem sprunghaften Anstieg des neuen Knochens bei den Keramik-, sowie den Standardimplantaten und den mit Bisphosphonat beschichteten Oberflächen. Die Keramik- und BONITimplantate, sowie die plasmaanodisierten und mit Kollagen/Chondroitinsulfat beschichteten Implantate hingegen zeigten nach 8 Wochen hohe Werte. In **Gruppe 2** verhielten sich implantatnah die Implantate ebenfalls recht ähnlich, wobei die Werte allgemein immer etwas unter denen der Gruppe 1 lagen (Abb.24). Einzig die plasmageätzten und mit Bisphosphonat beschichteten Implantate zeigten nach 4 Wochen geringgradig höhere Knochenneubildungswerte als die übrigen. Implantatfern wiesen nach 4 Wochen die Statin- und BONIT-, sowie die Standardimplantate die höchsten Werte auf, im Gegensatz zeigten die mit Bisphosphonat beschichteten Implantate bei 4 und 8 Wochen die niedrigsten Werte (Abb.25).

6.6.4.2 Cortex (Abb. 26, 27)

In der graphischen Darstellung des Scorings waren einige Unterschiede zu erkennen.

Im kortikalen Bereich der **Gruppe 1** hatten alle Proben nach 2 Wochen weniger als 25% Knochenneubildung aufzuweisen. Nach 4 Wochen zeigten vereinzelte Proben höhere Werte. Erst in der 8 Wochen Gruppe kam es zu einer deutlichen Knochenneubildung, allerdings nur im implantatnahen Bereich (Abb. 26). Hier wiesen die BONIT-beschichteten Implantate die höchsten Werte auf, gefolgt von den Keramikimplantaten und den mit Kollagen/Chondroitinsulfat beschichteten Oberflächen. Alle übrigen Implantate zeigten niedrigere Werte.

Im kortikalen Bereich zeigten sich im implantatfernen Bereich so gut wie keine Veränderungen (Abb.27).

In **Gruppe 2** erschien die Auswertung nicht sinnvoll, da die Kortikalis hier sehr dünn und der Übergang zur Kortikalis fließend und somit keine exakte Bestimmung der Grenze zur Spongiosa möglich war.

7 Diskussion

In dieser Studie sollten acht verschiedene Oberflächenmodifikationen eines Dentalimplantates in einem Screeningtest in zwei Lokalisationen und zu drei unterschiedlichen Zeitpunkten geprüft werden. Anhand der vorliegenden Ergebnisse konnte festgestellt werden, dass alle Implantate gut osseointegriert und biokompatibel sind. Alle Implantate wiesen sehr gute biomechanische und histologische Werte auf, wobei es kaum signifikante Unterschiede, aber doch deutliche Tendenzen zwischen den verschiedenen Oberflächen gab.

Das Schaf wurde als Versuchstier gewählt, weil es sich aufgrund der ähnlichen Knochenremodellingrate und Knochenstruktur zum Menschen und der einfachen, artgerechten Haltung mehrfach bewährt hat^{5,6}.

Das Versuchsmodell hat sich in diesem Fall ebenfalls bewährt, da eine geringe Tierzahl ausreichte, um eine grosse Anzahl an Implantaten zu testen. Ethisch und ökonomisch ist das als Vorteil zu gewichten.

In der vorliegenden Studie wurde das Hauptaugenmerk in der Histologie auf die semiquantitative Auswertung gelegt und die zelluläre Beurteilung vorerst vernachlässigt, da keine Anzeichen für Entzündungsreaktionen erkennbar waren. Bei Screening Tests in der Dentalmedizin werden meist Ausdrehversuche und/oder Bestimmung der Knochen-Implantat-Kontaktlinie als Vergleichskriterien verwendet^{11,58,59}.

Die Mindestanzahl an Implantaten pro Zeitintervall betrug 6 Proben, um das statistische Minimum zu erreichen. Nebst ethischen Überlegungen erschien dies sinnvoll, da es sich um eine Screeningstudie handelt.

Weitere Experimente sind mit den erfolgreichsten Implantattypen geplant.

Die Operation war in allen Fällen gut durchführbar. Das SPI®VECTOdrill™-System der Firma Thommen Medical ermöglichte den Chirurgen ein einfaches und genaues Setzen der Bohrlöcher, was das Eindrehen der Implantate vereinfachte.

Das Überdrehen der Implantate in Gruppe 2 während der Operation lässt sich durch die im Bereich der Crista iliaca vorhandene Wachstumsfuge und damit der Weichheit des Knochens erklären. Bei einem hohen Knorpelanteil liessen sich die Implantate nicht vollständig festziehen. Die Probenaufbereitung für die Histologie verlief problemlos. Durch das Zsägen der Knochenblöcke parallel zum Implantat wurde das Sägen der Dickschnitte in der Längsachse des Implantates stark vereinfacht. Die Mikroradiographie und die radiologischen Aufnahmen der Implantate zeigen, dass keine Fissuren oder lytischen Prozesse im periimplantären Bereich entstanden sind.

In den Ergebnissen des Removal Torque Test und der Bestimmung der BIC sind deutliche Parallelen zu erkennen.

Der Vergleich der Torque-out Werte mit anderen publizierten Daten ist schwierig, da zwischen den verschiedenen Lokalisationen Unterschiede auftreten und das Beckenmodell ein neues Modell ist. Generell kann aber davon ausgegangen werden, dass die hier erhaltenen Werte im oberen Bereich der bis jetzt publizierten Daten liegen. Daraus lässt sich schliessen, dass alle getesteten Implantattypen qualitativ bereits sehr hochwertig sind^{12,60}.

Bei der alt-neu Auswertung wurden die Unterschiede in der Blaufärbung optisch erfasst, was einen gewissen Unsicherheitsfaktor darstellt. Die Unterschiede in den Blautönen waren jedoch recht deutlich. Dennoch muss diese Methode zukünftig optimiert werden.

Die Ergebnisse des Verhältnisses von altem zu neu gebildetem Knochen zeigen vor allem, dass die grösste Knochenneubildung im implantatnahen Bereich zwischen dem 2 und 4 Wochen Zeitpunkt stattfindet. Zwischen Woche 4 und Woche 8 bleibt das Verhältnis ungefähr gleich. Dies hängt mit der Physiologie der Knochenheilung zusammen. Der weiche, noch nicht ossifizierte Kallus wird in den ersten 4 bis 6 Wochen gebildet. Erst nach diesem Zeitpunkt kommt es zur Umbildung in mineralisiertes, hartes Knochengewebe^{61,62}. Ausserdem wird in der ersten Zeit nach der Implantation der nekrotische Knochen am Implantationsort von Osteoklasten resorbiert⁶².

Im implantatfernen Bereich setzt die Knochenneubildung erst später ein und bleibt auf einem niedrigeren Niveau, was dadurch zu erklären ist, dass hier weniger Schäden durch die Operation entstanden waren.

Die Unterschiede zwischen den Implantattypen sind eindeutig auf die unterschiedliche Oberflächenmorphologie und -chemie, bzw. im Falle des Keramikimplantates auf das Material und die Oberflächenmorphologie zurückzuführen, da das Implantatsystem (Form und Technik der Implantation) in allen Fällen dasselbe war. So sind die überaus guten Werte der bioaktiv modifizierten Implantate wahrscheinlich durch die gute Osteoblastenadhäsion bzw. die Osteoklastensuppression entstanden. Die bioaktiven Coatings bewirken alle eine Osteoblastenaktivierung^{25,39,40,47,50}.

Es kommt zu einer Mehrbildung an Knochen im Vergleich zu nicht bioaktiv beschichteten Implantaten⁶³. Durch das frühe Anheften des Knochens an das Implantat über die Bindung an Integrine wird eine gute Verankerung des Implantates in der Umgebung gewährleistet.

Calciumphosphate führen zu einer nachweisbar höheren Konzentration von Integrinen am Implantat⁶³. Dies führt zu geringerer Mikromotion und das wiederum zu einer guten Osseointegration. Die Einschränkung von Mikromotionen während der Einheilphase ist von entscheidender Bedeutung für die Osseointegration⁶⁴. Bei Einsatz von Bisphosphonaten wird zusätzlich die Osteoklastenfunktion gehemmt³⁹. Die Resorption findet im Gegensatz zu den chemisch veränderten Oberflächen erst später statt, wenn das Bisphosphonat bereits resorbiert ist. Zu dem Zeitpunkt hat das Implantat schon eine gewisse Stabilität erlangt.

In weiteren Versuchen könnte man elektronenmikroskopisch beurteilen, ob die Osteoblasten an den bioaktiv veränderten Implantaten sichtbar ausgestreckt sind und über Integrine fest am Implantat haften. Hinweise auf solches Verhalten zeigten sich bereits 1993 in Versuchen von Vrouwenvelder *et al.*⁶⁵. Bei den chemisch veränderten Implantaten wären morphologisch eher abgekugelte Osteoblasten zu erwarten, die einen weniger festen Kontakt zum Implantat haben.

Bei diesen Implantaten verläuft der Prozess vermutlich umgekehrt. Anfänglich kommt es zu einer relativ starken Resorption, da die Osteoblasten nicht von Anfang an am Implantat haften. Dadurch kommt es leichter zu Mikromotionen, weshalb sich der alte Knochen weiter vom Implantat entfernt, gefolgt von zunehmender Instabilität, was wiederum zu weiterer Resorption führen könnte. Es entsteht dadurch

mehr Raum, der überbrückt werden muss, damit der Kontakt zum Implantat hergestellt wird⁶⁴.

Die Keramikimplantate wiesen in der Histologie tendenziell bessere Werte auf als im Ausdrehversuch. Histologisch liessen sich keinerlei Entzündungsreaktionen erkennen oder andere Gründe, die zu einem erleichterten Ausdrehmoment führen könnten. Eine mögliche Erklärung für die erhaltenen Werte wäre die im Vergleich zum Titan andere Oberfläche. Auch das Keramikimplantat ist geätzt und sandgestrahlt. Da die Keramikimplantate werkstoffseitig wesentlich härter sind als die Titanimplantate, ist die durch das Strahlen erzielte Makrorauigkeit im Vergleich zu den Titanimplantaten geringer. Implantate heilen am besten ein mit einer Makrorauigkeit von 100 μm und einer Mikrorauigkeit von 1-1.5 μm^3 . Aufgrund der noch vorhandenen Mikrorauigkeit kann der Knochen nach wie vor gut anwachsen, was die Histologieergebnisse erklärt. Im Ausdrehversuch jedoch spielt auch die Makrorauigkeit eine entscheidende Rolle^{60,66,67}. Diese möglichen Unterschiede müssten noch genauer untersucht werden. Die unterschiedlichen Werte könnten zu einem kleinen Teil auch mit dem Implantatdesign und der anderen Form des Schraubengewindes der Zirkoniumimplantate zusammenhängen. Die Oberfläche im Gewindegang ist beim Keramikimplantat geringfügig geringer, genauso wie das Knochenvolumen in diesem Bereich, wodurch ein Ausdrehen des Implantates erleichtert wird.

7.1 Schlussfolgerung

In der vorliegenden Studie konnte festgestellt werden, dass alle im Versuch geprüften Implantattypen sehr gut biokompatibel sind. Keines

der Implantate löste entzündliche Prozesse aus und alle wiesen eine gute Osseointegration auf.

Ebenso zeigte sich, dass einige Systeme tendenziell bessere Werte aufwiesen als andere, aber auch, dass das bereits in der Klinik verwendete Standardsystem ein hohes Niveau aufweist.

In weiteren Studien soll nun die Konzentration der bioaktiven Beschichtung gewisser Implantattypen noch weiter verfeinert, sowie die zellulären Reaktionen genauer untersucht werden. Dies geschieht in einem *in vitro* Testverfahren.

Ausserdem werden die erfolgreichsten Implantattypen in einem weiteren *in vivo* Versuch am Schwein im Kiefer erneut getestet.

8 Literaturverzeichnis

1. Marco F, Milena F, Gianluca G, et al: Peri-implant osteogenesis in health and osteoporosis. *Micron* 36:630-644, 2005
2. Graf H-L KW, Hemprich A: Entwicklung der Technologie der "Anodischen Oxidation unter Funkenentladung (ANOF)" zur Konditionierung von Implantatoberflächen. *Implantologie Journal* 12/3, 2004
3. Ellingsen JE: Surface configurations of dental implants. *Periodontol* 2000 17:36-46, 1998
4. Roberts WE, Simmons KE, Garetto LP, et al: Bone physiology and metabolism in dental implantology: risk factors for osteoporosis and other metabolic bone diseases. *Implant Dent* 1:11-21, 1992
5. Nunamaker DM: Experimental models of fracture repair. *Clin Orthop Relat Res*:S56-65, 1998
6. Aerssens J, Boonen S, Lowet G, et al: Interspecies differences in bone composition, density, and quality: potential implications for in vivo bone research. *Endocrinology* 139:663-670, 1998
7. Adell R, Eriksson B, Lekholm U, et al: Long-term follow-up study of osseointegrated implants in the treatment of totally edentulous jaws. *Int J Oral Maxillofac Implants* 5:347-359, 1990
8. Davies JE: Mechanisms of endosseous integration. *Int J Prosthodont* 11:391-401, 1998
9. Schierano G, Canuto RA, Navone R, et al: Biological factors involved in the osseointegration of oral titanium implants with different surfaces: a pilot study in minipigs. *J Periodontol* 76:1710-1720, 2005
10. Stock Michael GP: "Underlying Mechanisms of Endosseous Integration at the Material-Biosystem Interface". FRIADENT® CELLplus Implant Surface, 2003
11. Klokkevold PR, Nishimura RD, Adachi M, et al: Osseointegration enhanced by chemical etching of the titanium surface. A torque removal study in the rabbit. *Clin Oral Implants Res* 8:442-447, 1997
12. Buser D, Nydegger T, Hirt HP, et al: Removal torque values of titanium implants in the maxilla of miniature pigs. *Int J Oral Maxillofac Implants* 13:611-619, 1998
13. Lee Dosuk NA, Chakravarthy Pramod, Majahad Ant, in. US, 2002
14. Lee Dosuk NA: US5843289, in. US, 1998

15. Li LH, Kong YM, Kim HW, et al: Improved biological performance of Ti implants due to surface modification by micro-arc oxidation. *Biomaterials* 25:2867-2875, 2004
16. Szmukler-Moncler S. ea: From Microroughness to Resorbable Bioactive Coatings in Bio-Implant Interface, Ellingsen, LyngstadaasCRC Press, 2003
17. Larsson C. ea: The titanium-bone interface in vivo, in *Titanium in Medicine*, Brunette S.M. et alt. Berlin, Springer, 2001
18. Szmukler-Moncler S. ea: Bone response to early loading: the effect of surface state, in *Biological Mechanisms of Tooth Movement and Craniofacial Adaptation*, Davidovitch Z. and Norton L.A. Boston, Harvard Society for the Advancement of Orthodontics, 1996
19. Götz H: In-vivo-Analyse der knöchernen Integration laserstrukturierte Titan-Implantate, in *Institut für Physiologie, Physiologische Chemie und Tierernährung der Tierärztlichen Fakultät München, LMU*, 2004
20. Wong M, Eulenberger J, Schenk R, et al: Effect of surface topology on the osseointegration of implant materials in trabecular bone. *J Biomed Mater Res* 29:1567-1575, 1995
21. Zeggel P: "Bioactive Calcium Phosphate Coatings for Dental Implants, A Summarizing Characterization of BONIT-FBR". *Internat magazine of oral implantology* 1, 2000
22. Boettcher R: "Shortened healing periods for FBR-coated Pitt-Easy Bio-Oss implants. Preliminary results from a prospective multi-center study in private practices." *Clinical Oral Implants Research* 12, 2001
23. Boettcher R: "Fast Bone Regeneration (FBR®), ein Anwenderbericht (Teil 1 + 2)". *Dentale Implantologie* 4, 2000
24. Semmler R: Doppelbeschichtung beschleunigt Knochenregeneration. *Implantologie Journal* 3, 2001
25. Park JY, Gemmell CH, Davies JE: Platelet interactions with titanium: modulation of platelet activity by surface topography. *Biomaterials* 22:2671-2682, 2001
26. Liao H, Fartash B, Li J: Stability of hydroxyapatite-coatings on titanium oral implants (IMZ). 2 retrieved cases. *Clin Oral Implants Res* 8:68-72, 1997
27. Rohrer MD, Sobczak RR, Prasad HS, et al: Postmortem histologic evaluation of mandibular titanium and maxillary

- hydroxyapatite-coated implants from 1 patient. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14:579-586, 1999
28. Buser D, Schenk RK, Steinemann S, et al: Influence of surface characteristics on bone integration of titanium implants. A histomorphometric study in miniature pigs. *J Biomed Mater Res* 25:889-902, 1991
 29. Caulier H, van der Waerden JP, Wolke JG, et al: A histological and histomorphometrical evaluation of the application of screw-designed calciumphosphate (Ca-P)-coated implants in the cancellous maxillary bone of the goat. *J Biomed Mater Res* 35:19-30, 1997
 30. Dhert WJ, Klein CP, Jansen JA, et al: A histological and histomorphometrical investigation of fluorapatite, magnesiumwhitlockite, and hydroxylapatite plasma-sprayed coatings in goats. *J Biomed Mater Res* 27:127-138, 1993
 31. Bauer TW: Severe osteolysis after third-body wear due to hydroxyapatite particles from acetabular cup coating. *J Bone Joint Surg Br* 80:745, 1998
 32. Iamoni F, Rasperini G, Trisi P, et al: Histomorphometric analysis of a half hydroxyapatite-coated implant in humans: a pilot study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14:729-735, 1999
 33. Petra Becker PZ: A Biomimetic Calcium Phosphate Coating Connects Bone and Implant Surfaces. *BONEZone Summer* 2003, 2003
 34. Johnson BW: HA-coated dental implants: long-term consequences. *J Calif Dent Assoc* 20:33-41, 1992
 35. Ong JL, Chan DC: Hydroxyapatite and their use as coatings in dental implants: a review. *Crit Rev Biomed Eng* 28:667-707, 2000
 36. Golec TS, Krauser JT: Long-term retrospective studies on hydroxyapatite coated endosteal and subperiosteal implants. *Dent Clin North Am* 36:39-65, 1992
 37. Denissen H, Montanari C, Martinetti R, et al: Alveolar bone response to submerged bisphosphonate-complexed hydroxyapatite implants. *J Periodontol* 71:279-286, 2000
 38. Shibutani T, Inuduka A, Horiki I, et al: Bisphosphonate inhibits alveolar bone resorption in experimentally-induced peri-implantitis in dogs. *Clin Oral Implants Res* 12:109-114, 2001
 39. Horiuchi M: Statins and bone metabolism. *Oral Diseases* 12, 2006

40. Shanbhag AS: Use of bisphosphonates to improve the durability of total joint replacements. *J Am Acad Orthop Surg* 14:215-225, 2006
41. Yoshinari M, Oda Y, Ueki H, et al: Immobilization of bisphosphonates on surface modified titanium. *Biomaterials* 22:709-715, 2001
42. Tanzer M, Karabasz D, Krygier JJ, et al: The Otto Aufranc Award: bone augmentation around and within porous implants by local bisphosphonate elution. *Clin Orthop Relat Res* 441:30-39, 2005
43. Bobyn JD, Hacking SA, Krygier JJ, et al: Zoledronic acid causes enhancement of bone growth into porous implants. *J Bone Joint Surg Br* 87:416-420, 2005
44. Adams JC, Watt FM: Regulation of development and differentiation by the extracellular matrix. *Development* 117:1183-1198, 1993
45. Bernhardt R, van den Dolder J, Bierbaum S, et al: Osteoconductive modifications of Ti-implants in a goat defect model: characterization of bone growth with SR muCT and histology. *Biomaterials* 26:3009-3019, 2005
46. Rammelt S, Illert T, Bierbaum S, et al: Coating of titanium implants with collagen, RGD peptide and chondroitin sulfate. *Biomaterials* 27:5561-5571, 2006
47. Bierbaum S, Hempel U, Geissler U, et al: Modification of Ti6AL4V surfaces using collagen I, III, and fibronectin. II. Influence on osteoblast responses. *J Biomed Mater Res A* 67:431-438, 2003
48. Tippelt S, Ma C, Witt M, et al: Collagen type I prevents glyoxal-induced apoptosis in osteoblastic cells cultured on titanium alloy. *Cells Tissues Organs* 177:29-36, 2004
49. Bierbaum S, Beutner R, Hanke T, et al: Modification of Ti6Al4V surfaces using collagen I, III, and fibronectin. I. Biochemical and morphological characteristics of the adsorbed matrix. *J Biomed Mater Res A* 67:421-430, 2003
50. Ayukawa Y OA, Koyano K: Simvastatin promotes osteogenesis around titanium implants. A histological and histometrical study in rats. *Clin Oral Impl Res* 15, 2004
51. Wohlwend A SS, Schärer P: Das Zirkonoxid-Abutment - ein neues vollkeramisches Konzept zur ästhetischen Verbesserung der Suprastruktur in der Implantologie. *Quintessenz Zahntech* 1996

52. Schweiger M: Zahnimplantate aus Zirkonoxid, Der neue ästhetische Stand in der zahnärztlichen Implantologie. *aesthetische zahnmedizin* Europäisches Journal für Zahnmedizin 5, 2004
53. Hotz V: Erste Erfahrungen mit Zirkonoxid-Implantaten der neuesten Generation. *Implantologie Journal* 8, 2004
54. Dubruille JH, Viguier E, Le Naour G, et al: Evaluation of combinations of titanium, zirconia, and alumina implants with 2 bone fillers in the dog. *Int J Oral Maxillofac Implants* 14:271-277, 1999
55. Kohal: Zirkonoxid-Implantate unter Belastung. *Implantologie Journal*, 2003
56. Rimondini L, Cerroni L, Carrassi A, et al: Bacterial colonization of zirconia ceramic surfaces: an in vitro and in vivo study. *Int J Oral Maxillofac Implants* 17:793-798, 2002
57. Chevalier J: What future for zirconia as a biomaterial? *Biomaterials* 27:535-543, 2006
58. Buser D, Broggini N, Wieland M, et al: Enhanced bone apposition to a chemically modified SLA titanium surface. *J Dent Res* 83:529-533, 2004
59. Sul YT, Johansson CB, Jeong Y, et al: Oxidized implants and their influence on the bone response. *J Mater Sci Mater Med* 12:1025-1031, 2001
60. Buser D: Titanium for Dental Applications (II): Implants with Roughened Surfaces, in *Titanium in Medicine*. Berlin, Springer, 2001, pp p.880-882
61. Kalfas IH: Principles of bone healing. 10:E1, 2001
62. Waibel A: Osteotomie: Der Einfluss des Sägeblattes auf die Knochenheilung, in *Musculoskeletal Research Unit, Equine Clinic*. Zurich, University of Zurich, 2005
63. Kilpadi KL, Chang PL, Bellis SL: Hydroxylapatite binds more serum proteins, purified integrins, and osteoblast precursor cells than titanium or steel. *J Biomed Mater Res* 57:258-267, 2001
64. Brunski JB, Moccia AF, Jr., Pollack SR, et al: The influence of functional use of endosseous dental implants on the tissue-implant interface. II. Clinical aspects. *J Dent Res* 58:1970-1980, 1979
65. Vrouwenvelder WC, Groot CG, de Groot K: Histological and biochemical evaluation of osteoblasts cultured on bioactive

- glass, hydroxylapatite, titanium alloy, and stainless steel. *J Biomed Mater Res* 27:465-475, 1993
66. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 1--review focusing on topographic and chemical properties of different surfaces and in vivo responses to them. *Int J Prosthodont* 17:536-543, 2004
67. Albrektsson T, Wennerberg A: Oral implant surfaces: Part 2--review focusing on clinical knowledge of different surfaces. *Int J Prosthodont* 17:544-564, 2004

9 Anhang

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Implantationsschema.....	59
Abb. 2: Schlüssel Implantatbezeichnungen.....	59
Abb. 3: Titan- und Keramikimplantat.....	59
Abb. 4: Implantationsorte:Orange: Gruppe 1 Gelb: Gruppe 2	59
Abb. 5: Eindrehen des SPI®ELEMENT Implantates.....	60
Abb. 6: Operationsfeld nach der Implantation sämtlicher Implantate ...	60
Abb. 7 Mikroradiographie,.....	60
Abb. 8: Mikroradiographie,	60
Abb. 9 : ausgedrehtes Implantat mit Knochenfasern in der Schneide....	60
Abb. 10: ausgedrehtes Implantat mit Knochenfasern in Schneide und Gewinde	60
Abb. 11: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt. 2 Wochen, Gruppe 1	61
Abb. 12: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 4 Wochen, Gruppe 1	61
Abb. 13: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 8 Wochen, Gruppe 1	61
Abb. 14: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 8 Wochen, Gruppe 2 mit knorpeligen Anteilen (Pfeil)	61
Abb. 15: Fluoreszenzmarkierung nach 4 Wochen mit Calceingrün.....	62
Abb. 16: Fluoreszenzmarkierung nach 8 Wochen mit Calceingrün und Xylenolorange.....	62
Abb. 17: BIC Auswertungsschema	62
Abb. 18: Auswertungsschema der alt – neu Auswertung	62
Abb. 19: Ausdrehversuch.....	63
Abb. 20: BIC Auswertung Gruppe 1	63
Abb. 21: BIC Auswertung Gruppe 2.....	64
Abb. 22: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 1 nah	64
Abb. 23: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 1 fern	65
Abb. 24: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 2 nah	65
Abb. 25: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 2 fern	66
Abb. 26: Alt/Neu Auswertung: Cortex Gruppe 1 nah.....	66
Abb. 27: Alt/Neu Auswertung: Cortex Gruppe 1 fern	67
Tab. 1) : Auswertung der Knochenfasermenge.....	67
Tab. 2) : Ausdrehversuch.....	68
Tab. 3) : BIC Auswertung.....	69

Phasen														
Timing		OP-Termin												
		Schaf Nr.	Schaf 1		Schaf 2		Schaf 3		Schaf 4		Schaf 5			
		TiSpi Nr.												
		Seite	L	R	L	R	L	R	L	R	L	R		
		↑ nach...												
Positionen	Gruppe 1	1	OS1	OCS3	OCS1	OCS2	OPS3	OCS1	OPS1	OS2	OCS3	OS1		
		2	OPS3	OS1	OPS1	OCS3	OPS3	OS1	OS1	OCS2	OCS1	OS2		
		3	OS2	OPS1	OS1	OCS3	OCS2	OCS2	OPS3	OCS1	OPS1	OS2		
		4	OPS1	OS2	OS1	OPS3		OPS3	OCS1	OPS3	OCS3	OCS2		
		5	OCS1	OPS3	OS2	OPS1	OS1	OCS3	OCS1	OCS2	OPS3	OCS1		
		6	OS1	OPS3	OS2	OCS1	OS1	OPS1	OCS3	OS1	OCS2	OPS3		
		7	OCS2	OS2	OCS1	OPS3	OS2	OPS1	OS1	OCS3	OPS1	OCS2		
	Gruppe 2	8	OS1	OPS3	OS1	OPS1	OCS3	OCS1	OCS2	OPS3	OPS2	OPS2		
		9	OCS3	OCS1	OS1	OPS3	OCS2	OPS1	OS1	OPS3	OPS2	OPS2		
		10	OPS1	OCS2	OCS3	OCS1	OS1	OPS3	OS1	OPS3	OPS2	OPS2		

Abb. 1: Implantationsschema

OS1: Standardimplantat
OS2: Keramikimplantat
OCS1: BONIT
OCS2: plasmageätzt
OCS3: plasmaanodisiert
OPS1: Bisphosphonat
OPS2: Statin
OPS3: Kollagen
Abb. 2: Schlüssel Implantatbezeichnungen



Abb. 3: Titan- und Keramikimplantat

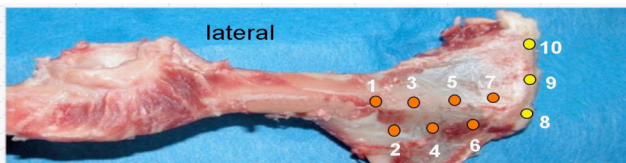


Abb. 4: Implantationsorte: Orange: Gruppe 1 Gelb: Gruppe 2

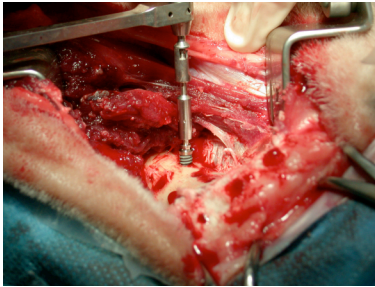


Abb. 5: Eindrehen des SPI@ELEMENT Implantates

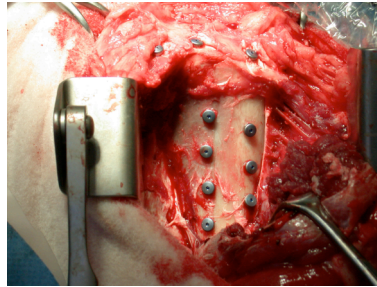


Abb. 6: Operationsfeld nach der Implantation sämtlicher Implantate

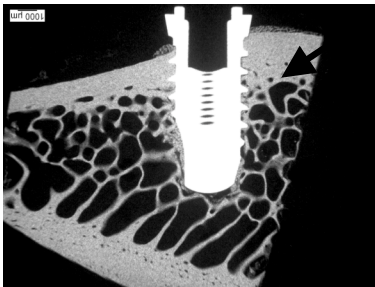


Abb. 7 Mikroradiographie, Gruppe 1 Lokalisation, sichtbar ist die gut ausgeprägte Kortikalis (Pfeil)

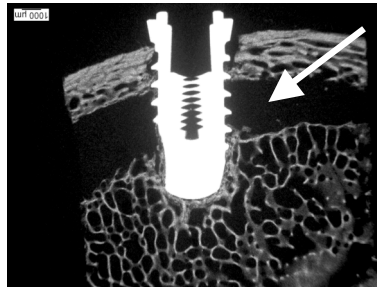


Abb. 8: Mikroradiographie, Gruppe 2 Lokalisation, deutlich sichtbare knorpelige Wachstumsfuge (Pfeil)



Abb. 9 : ausgedrehtes Implantat mit Knochenfasern in der Schneide



Abb. 10: ausgedrehtes Implantat mit Knochenfasern in Schneide und Gewinde

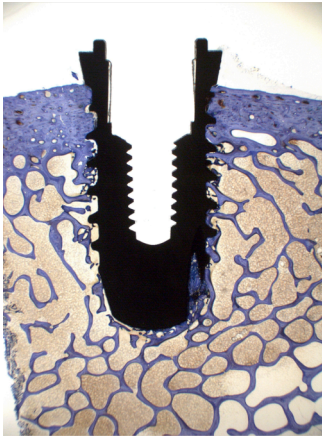


Abb. 11: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt. 2 Wochen, Gruppe 1

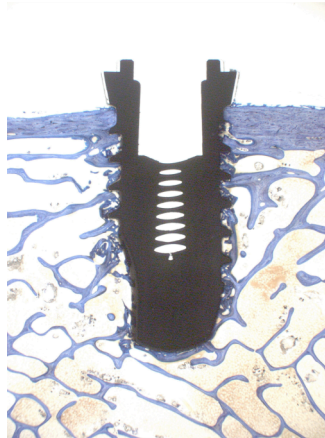


Abb. 12: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 4 Wochen, Gruppe 1



Abb. 13: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 8 Wochen, Gruppe 1

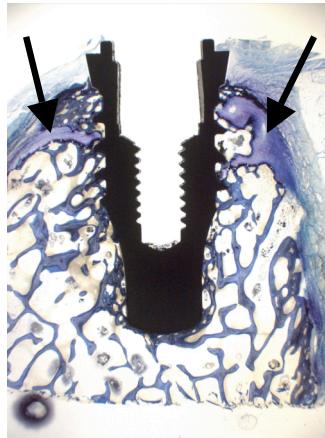


Abb. 14: Toluidinblau gefärbter Dickschnitt, 8 Wochen, Gruppe 2 mit knorpeligen Anteilen (Pfeil)

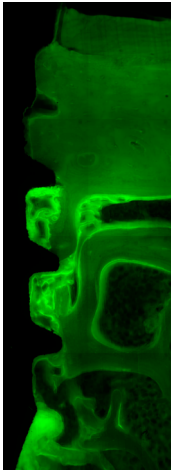


Abb. 15: Fluoreszenzmarkierung nach 4 Wochen mit Calceingrün

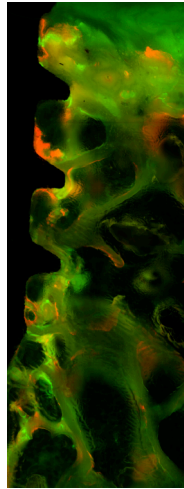


Abb. 16: Fluoreszenzmarkierung nach 8 Wochen mit Calceingrün und Xylenolorange

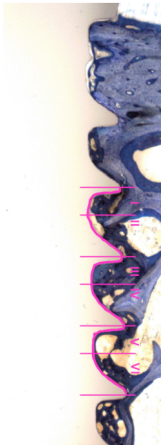


Abb. 17: BIC Auswertungsschema

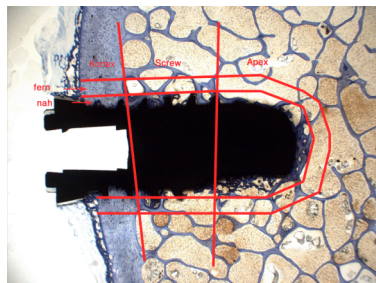


Abb. 18: Auswertungsschema der alt – neu Auswertung

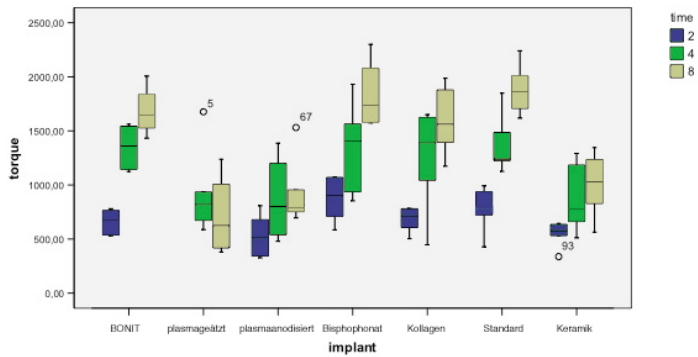


Abb. 19: Ausdrehversuch

Group 1

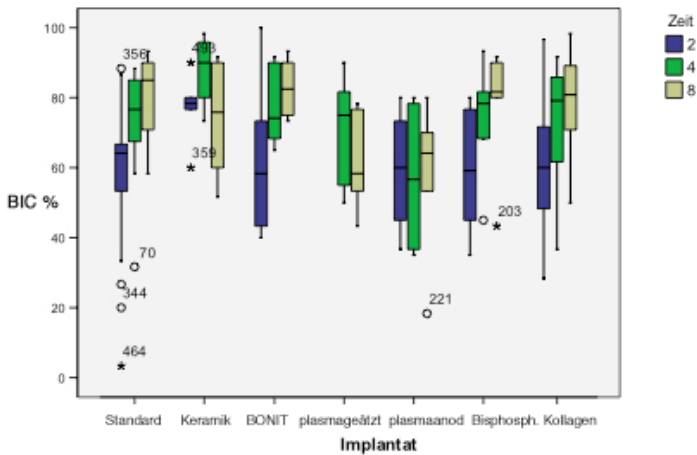


Abb. 20: BIC Auswertung Gruppe 1

Group 2

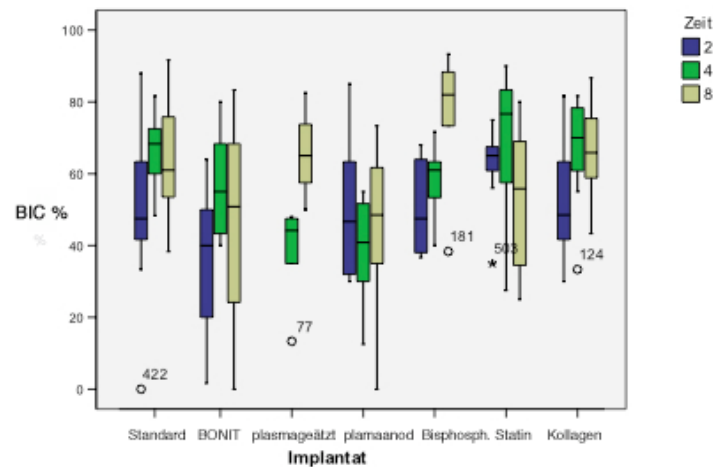


Abb. 21: BIC Auswertung Gruppe 2

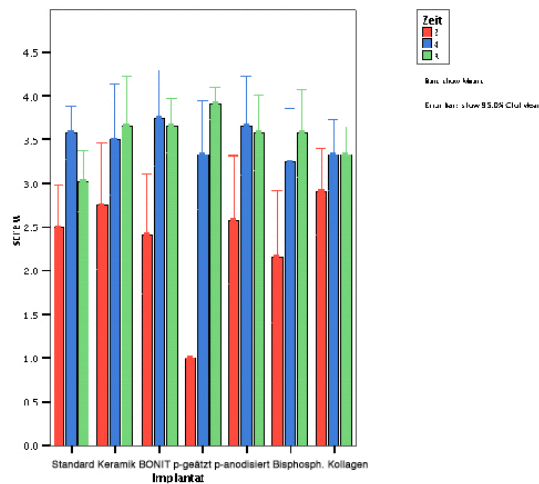


Abb. 22: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 1 nah

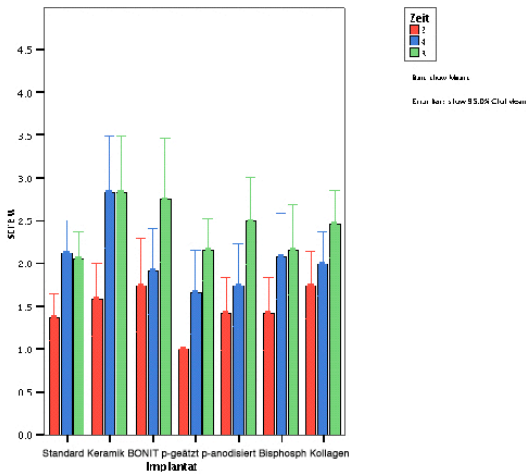


Abb. 23: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 1 fern

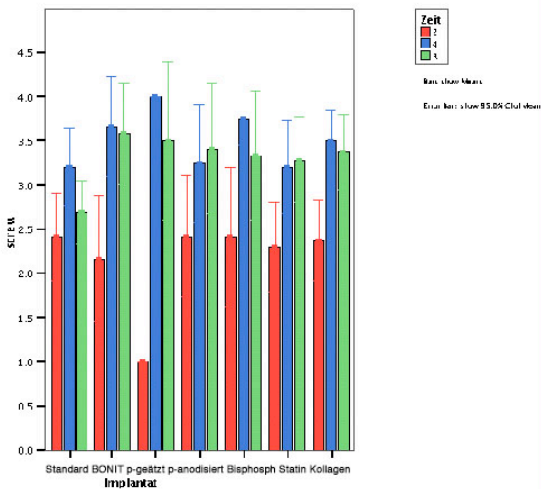


Abb. 24: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 2 nah

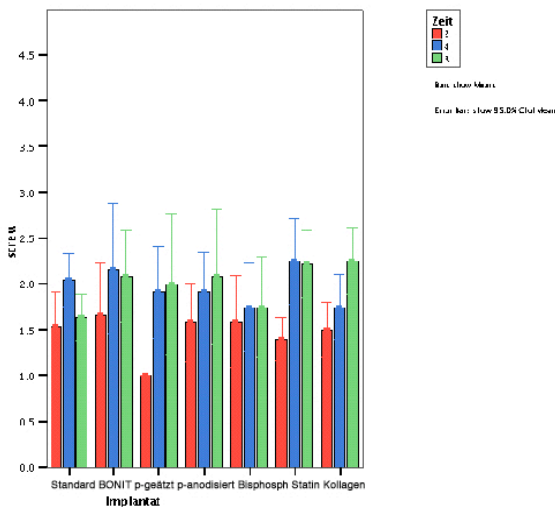


Abb. 25: Alt/Neu Auswertung: Gewinde Gruppe 2 fern

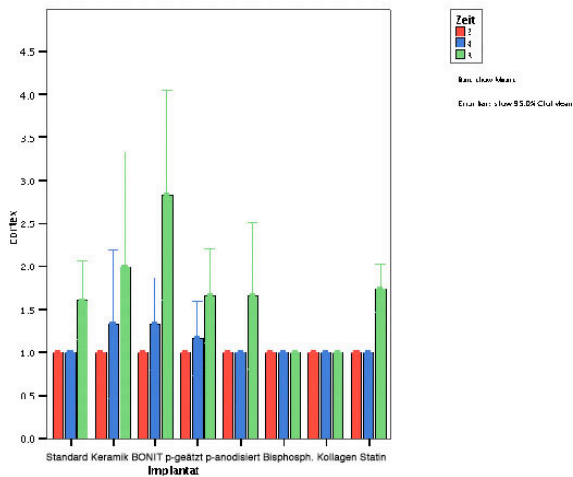


Abb. 26: Alt/Neu Auswertung: Cortex Gruppe 1 nah

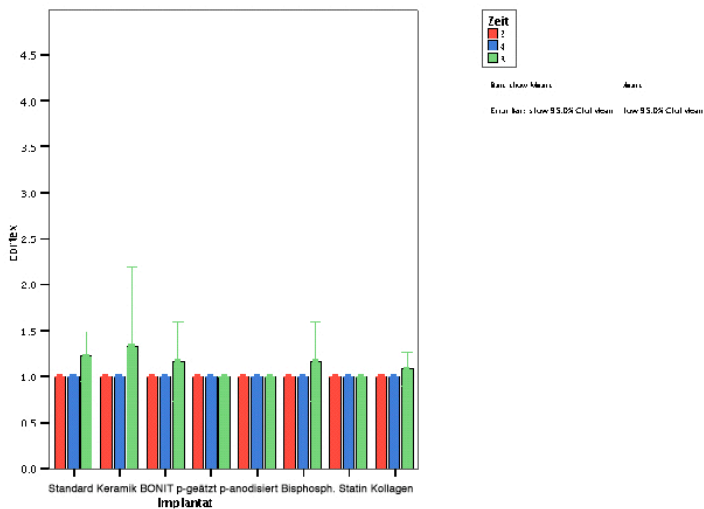


Abb. 27: Alt/Neu Auswertung: Cortex Gruppe 1 fern

Tab. 1) Knochenfasermenge

Mittelwerte (Mean) in %, Standardabweichung (Std.Dev.) und Probenumfang (N)

Implantat	Mean	Std. Deviation	N
BONIT	1.18	0.393	17
Pl.anod.	1.06	0.25	16
Bisphosph	1.83	0.383	18
Kollagen	1.53	0.514	17
Standard	1.57	0.514	14
Keramik	1.17	0.383	18
Total	1.39	0.49	100

Tab. 2) Ausdrehversuch: Mittelwerte (Mean) und Standardabweichung (Std.Dev.) in Nmm, sowie Probenumfang (N)

a): 2 Wochen

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
BONIT	660.82	109.78	6
Pl.anod.	530.28	188.22	6
Bisphosph	873.42	195.91	6
Kollagen	683.14	114.80	6
Standard	733.51	240.35	6
Keramik	550.11	112.21	6
Total	671.88	194.51	36

b): 4 Wochen

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
BONIT	1349.71	187.79	6
Pl.geätzt	918.53	391.88	6
Pl.anod.	868.34	361.21	6
Bisphosph.	1349.54	410.75	6
Kollagen	1257.65	454.81	6
Standard	1360.85	266.94	6
Keramik	867.19	307.83	6
Total	1138.83	394.81	42

c): 8 Wochen

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
BONIT	1682.57	214.23	6
Pl.geätzt.	715.40	340.80	6
Pl.anod.	919.05	311.73	6
Bisphosph.	1834.81	301.41	6
Kollagen	1592.86	308.06	6
Standard	1883.97	227.32	6
Keramik	1005.25	281.03	6
Total	1376.27	523.39	42

Tab. 3): BIC Auswertung:

Mittelwerte (Mean) in %, Standardabweichung (Std.Dev.) und Probenumfang (N)

a) : 2 Wochen Gruppe 1

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	56.11	25.68	12
Keramik	77.22	9.70	6
BONIT	62.22	22.94	6
Pl.anod.	59.17	17.97	6
Bisphosph.	59.17	18.76	6
Kollagen	60.69	20.08	12
Total	61.67	20.28	54

b) : 2 Wochen Gruppe 2

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	49.21	20.74	12
BONIT	35.94	22.52	6
Pl.anod.	50.61	22.00	6
Bisphosph.	50.28	13.16	6
Statin	62.92	10.32	12
Kollagen	52.77	15.77	10
Total	51.48	18.31	58

c) : 4 Wochen Gruppe 1

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	73.19	16.15	12
Keramik	87.92	10.83	4
BONIT	77.22	11.72	6
Pl.geätzt	71.11	15.66	6
Pl.anod.	57.22	19.43	6
Bisphosph.	74.17	16.42	6
Kollagen	72.78	18.01	12
Total	72.72	16.84	52

d) : 4 Wochen Gruppe 2

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	66.51	10.26	11
BONIT	56.94	15.14	6
Pl.geätzt	38.70	13.37	6
Pl.anod.	38.47	15.75	6
Bisphosph.	58.39	10.77	6
Statin	70.90	18.23	12
Kollagen	67.36	13.84	12
Total	60.10	18.00	59

e) : 8 Wochen Gruppe 1

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	80.28	11.54	12
Keramik	74.17	16.15	6
BONIT	82.78	9.23	6
Pl.geätzt	61.39	13.68	6
Pl.anod.	58.33	21.45	6
Bisphosph.	78.06	17.72	6
Kollagen	78.89	14.00	12
Total	74.78	16.18	54

f) : 8 Wochen Gruppe 2

Implantat	Mean	Std. Dev.	N
Standard	63.47	17.08	12
BONIT	46.25	34.49	4
Pl.geätzt	65.63	13.29	4
Pl.anod.	44.50	25.51	6
Bisphosph.	75.06	21.85	5
Statin	52.95	18.74	12
Kollagen	66.68	12.05	12
Total	59.76	20.49	55

10 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei all den Personen bedanken, die zum Gelingen dieser Dissertation beigetragen haben.

Frau PD Dr. Brigitte von Rechenberg für das Überlassen des Themas, die Unterstützung und die sehr gute fachliche und menschliche Betreuung während der Zeit in der MSRU.

Herrn PhD Student Jens D. Langhoff für die kompetente fachliche Betreuung und die mir entgegengebrachte Geduld.

Falko Schlottig, Thomas Hefti und Daniel Snetivy, sowie der Firma Thommen Medical AG für die Bereitstellung der Implantate, die sehr angenehme Zusammenarbeit und die Unterstützung in jeder für sie möglichen Hinsicht.

Philippe Gedet und Stephen Ferguson für die gute Zusammenarbeit und Durchführung der Removal Torque Tests.

Dem MSRU Team, Jens Langhoff, Niels Ohlig, Tanja Apfel, Karolin Kühn, Alexander Stahl, Corinne Invernizzi, Michaela Pongraz, Oliver Genot, Inka Schlemmer, Sandra Hanses, Dinah Streifeneder, Oliver Salesov, Karina Klein, Roland Schubotz, Sabine Koch, Käthi Kämpf und Katja Nuss für die gute Zusammenarbeit.

Käthi Kämpf, Sabina Wunderlin, Kati Zlinsky und Adrian Fairburn für die Hilfe im Labor.

Victor und allen anderen Pflegern und Fahrern des Tierspitals Zürich für ihre Hilfe.

Meinen Eltern, ganz besonders meiner Mutter, und meiner Schwester, die immer für mich da sind und mich motiviert haben.

Allen Kollegen und Freunden, die zur Erreichung dieses Zieles beigetragen haben.

Ganz besonders Claudio Walser für die Unterstützung und die schöne, gemeinsame Zeit in der Schweiz.

Lebenslauf

Name	Katrin Voelter
Geburtsdatum	25.04.1980
Geburtsort	Titisee-Neustadt
Nationalität	deutsch
1986-1990	Grundschule Titisee-Neustadt, Deutschland
1990-1999	Kreisgymnasium Hochschwarzwald, Titisee-Neustadt, Deutschland
1999	Abitur
1999-2005	Studium der Veterinärmedizin an der LMU München
seit 01.10.2005	Doktorandin in der Pferdeklinik der Vetsuisse-Fakultät der Universität Zürich, Schweiz Musculoskeletal Research Unit